

Handbuch

der

pathogenen Mikroorganismen

Unter Mitwirkung von

Medizinalrat Dr. **Rudolf Abel**, Berlin, Prof. Dr. **Axenfeld**, Freiburg i. B., Prof. Dr. **V. Babes**, Bukarest, Prof. Dr. **M. Beck**, Berlin, Privatdozent Dr. **Blumenthal**, Berlin, städt. Ober-Tierarzt **Bongert**, Berlin, Professor Dr. **O. Busse**, Greifswald, Prof. Dr. **Casper**, Breslau, Prof. Dr. **G. Cornet**, Berlin, Oberstabsarzt Prof. Dr. **Dieudonné**, Würzburg, Dr. **F. Doflein**, München, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Dönitz**, Berlin, Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **Ehrlich**, Frankfurt a. M., Prof. Dr. **van Ermengem**, Gand Belgien, Prof. Dr. **Th. Escherich**, Wien, Privatdozent Dr. **E. Friedberger**, Königsberg i. Pr., Tierarzt **Glage**, Hamburg, Dr. **E. Gotschlich**, Alexandrien, Prof. Dr. **M. Hahn**, München, Prof. Dr. **Armauer Hansen**, Bergen, Stabsarzt Dr. **Hetsch**, Berlin, Prof. Dr. **Hofer**, München, Prof. Dr. **C. O. Jensen**, Kopenhagen, Tierarzt Dr. **Joest**, Kiel, Prof. Dr. **Kitt**, München, Prof. Dr. **W. Kolle**, Berlin, Reg.-Rat Prof. Dr. **H. Kossel**, Berlin, Dr. **O. Lentz**, Berlin, Prof. Dr. **von Lingelsheim**, Beuthen (Oberschlesien), Dr. **Lipstein**, Frankfurt a. M., Stabsarzt Prof. Dr. **Marx**, Frankfurt a. M., Prof. **El. Metschnikoff**, Paris, Dr. **Arthur Meyer**, Berlin, Prof. Dr. **Morgenroth**, Frankfurt (Main), Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Neisser**, Breslau, Prof. Dr. **M. Neisser**, Frankfurt a. M., Dr. **F. Neufeld**, Berlin, Prof. Dr. **Nocard**, Alfort, Dr. **C. Oppenheimer**, Berlin, Prof. Dr. **Ostertag**, Berlin, Prof. Dr. **Paltauf**, Wien, Dr. **J. Petruschky**, Danzig, Prof. Dr. **M. Pfaundler**, Graz, Dr. **H. C. Plaut**, Hamburg, Prof. Dr. **Preisz**, Budapest, Dr. **S. von Prowazek**, München, Marine-Oberstabsarzt Dr. **Reinhold Ruge**, Kiel, Prof. Dr. **Schlegel**, Freiburg i. B., Privatdozent Dr. **Scholtz**, Königsberg, Prof. Dr. **Sobernheim**, Halle a. S., Prof. Dr. **A. Wassermann**, Berlin, Hofrat Prof. Dr. **Weichselbaum**, Wien, Prof. Dr. **Wernicke**, Posen, Dr. **Wladimiroff**, Petersburg,

nebst mikrophotographischem Atlas, zusammengestellt von
Prof. Dr. E. Zettnow, Berlin,

herausgegeben von

Prof. Dr. W. Kolle und Prof. Dr. A. Wassermann
in Berlin

Vierter Band.

Mit 1 Tafel und 14 teilweise farbigen Abbildungen im Text.

Zweiter Teil.



92

XII.

Die Agglutination.

Von

Professor Dr. Richard Paltauf

in Wien.

Mit 1 Tafel.

I. Einleitung. Geschichtlicher Ueberblick.

Die Kenntnis der verschiedenenen Eigenschaften des Blutserums bei der erworbenen Immunität und im Anschlusse auch des normalen Serums gestattet einen tiefen Einblick in den komplexen Bau des Bakterienkörpers und seiner biologischen Leistungen, welcher mit den morphologisch anscheinend so einfachen Verhältnissen der Bakterienzelle der älteren Tradition in außerordentlichem Kontraste steht; gleichzeitig erfuhren wir auch von einer außerordentlich mannigfaltigen Thätigkeit und Beeinflussbarkeit des Stoffwechsels im hochentwickelten tierischen Organismus, indem er imstande ist, eine anscheinend ganz undenkbare Feinheit in den Reaktionen gegen Bakterienzellen und bakterielle Substanzen zu offenbaren. Das hohe biologische Interesse paart sich hierbei mit bakteriologischen und medizinischen Fragen von der größten Tragweite, deren Verfolgung und Lösung nur durch EHRLICHS Theorie ermöglicht wurde.

Seit R. PFEIFFER[1] beim Choleravibrio die spezifischen Schutzstoffe kennen gelehrt hat, sind die spezifischen Serumreaktionen immer mehr als die einzigen sicheren Methoden zur Identifizierung respektive Differenzierung einer Anzahl pathogener Mikroben erkannt worden, die namentlich wertvoll sind, wo es zahlreiche nahestehende saprophytische oder nur ausnahmsweise pathogene Formen giebt. Die PFEIFFERsche Methode gab denn auch einen höchst wertvollen Behelf für die bakteriologische Diagnostik, sie sicherte die Spezifität des Choleravibrio, und man kann sagen, sie erst bestätigte den Typhusbacillus als den Erreger des Abdominaltyphus. So ausgezeichnete Dienste die PFEIFFERsche Methode bei gewissen Bakteriengruppen leisten kann, so findet sie ihre Beschränkung, indem sie selbst bei den Bakteriengruppen, bei welchen sie anwendbar ist, nur bei virulenten Stämmen ausgeführt werden kann; da ihre Ausführung mehr weniger nur als Tierversuch möglich ist, so fand sie wenig Verwendung als klinischer Behelf. Eine wesentliche Bereicherung erfuhren daher die Immunitätsreaktionen durch die von GRUBER & DURHAM[2] entdeckte Agglutination, welche die bakteriologische Diagnostik auch bei wenig virulenten oder avirulenten Stämmen erlaubt

und, wie sich beim weiteren Ausbau ergab, eine viel weitere auf z
reiche Bakteriengruppen sich erstreckende Anwendung gestattet.
nun WIDAL[3] einige Monate nach GRUBERS ersten Publikationen zei
dass die Agglutination bei dem so verbreiteten Abdominaltyphus
Stellung der Diagnose während der Krankheit zulässt, wurde dies
so recht die Begründerin einer auch klinischen Serodiagnostik.
rade die Ansicht, beim Abdominaltypus, dessen Differentialdiag
manchmal selbst dem geübtesten Kliniker ein Schnippchen schlug,
mit einem Tropfen Blut und einer Kultur von Typhusbazillen
sichere Diagnose stellen zu können, machte die Methode unger
populär; in den bakteriologischen Laboratorien wurde sie geradezu
entbehrlich, denn sie verlieh der Untersuchung in zahlreichen zwei
haften Fällen einen viel höheren Grad von Sicherheit als irgend
anderes Merkmal. Und, wenn man auch später erkannte, dass
Agglutination nicht bei allen Bakterien dasselbe zu leisten imstande
so kann dieser Umstand den Wert der Methode nicht beinträchtige

GRUBER & DURHAM hatten in der Beobachtung der Erscheinung,
von ihnen mit Agglutination bezeichnet wird, bereits Vorläufer.
machte METSCHNIKOFF[4] bei seinen Untersuchungen über die Immun
gegen den nach ihm benannten Vibrio die Beobachtung, dass
Vibrionen im Blutserum von gegen denselben immunisierten Meerschw
chen ein eigentümliches Wachstum zeigen. Während im Serum norm
Tiere sowie im Humor aqueus immunisierter die Vibrionen lebhaft
weglich sind, isoliert und getrennt bleiben, allenfalls sich Spirillen
selten aber Häufchen bilden, sind dieselben im Serum immunisie
Tiere unbeweglich, erscheinen in größeren oder kleineren Paketen
sammengeballt und zu Boden gesunken, die darüber stehende Flüssig
ist klar. METSCHNIKOFF bemerkt hierzu, dass das dieselbe Art
Wachstums sei, welche zuerst CHARRIN & ROGER[5] beim Einsäen
Bacillus pyocyaneus in das Serum immunisierter Kaninchen gese
haben. METSCHNIKOFF fand ferner eine ähnliche Erscheinung bei Pn
mokokken, die im Serum gegen dieselben immunisierter Kaninchen
Haufen langer Streptokokken wachsen. METSCHNIKOFF wirft die Fr
auf, was die Ursache für die Bildung solcher immobiler und in dich
Haufen gelegener Vibrionen sei, und vermutet sie in einer Veränder
der Flüssigkeiten nach eingetretener Leukocytose, da er diese Ersc
nung nur dann im Exsudate aus dem subkutanen Gewebe beobach
konnte. METSCHNIKOFF hält die Erscheinung eines weiteren Studi
wert, da es ihm sehr wahrscheinlich ist, dass den morphologischen V
änderungen der Bakterien eine große Bedeutung darin zukommen kö
feinste Veränderungen an den Gewebsflüssigkeiten immunisierter Ti
klarzulegen. METSCHNIKOFF[6] ließ die weitere Verfolgung jedoch fall
da er beim Coccus einer Schweineseuche in Gentilly, nach SMITH sw
plague' diese Erscheinung nicht fand. Eigentümlicherweise ha
mehrere Autoren, die sich mit der Immunität der Pneumokokken
schäftigten, dieselbe Beobachtung wie METSCHNIKOFF gemacht. So
merkte METSCHNIKOFFS Schüler ISSAEFF[7] an Pneumokokken im Se
immunisierter Tiere auch das veränderte Wachstum und vermutete, d
sich unter dem Einflusse von chemischen Substanzen des Immunserums
Mikroorganismus weniger reichlich entwickle. Gemeinsam mit IVANO
bemerkte er ferner, dass die mit Immunserum versetzte Bouillonku
des Vibrio Ivanoff klar blieb, indem Häufchenbildung der Vibrio
eintrat, während sonst die Bouillon getrübt wurde. Auch WASHBOU

eobachtete das flockige Wachstum der Pneumokokken im Immunserum und die Bildung oft langer Ketten nach Art der Streptokokken, ebenso Kruse & Pansini, welche außer Haufen- und Kettenbildung Wachstum in Form eines »flockigen Präzipitates« beschrieben. Endlich hat Bordet bei Zusatz von Immunserum zu Choleravibrionen sowohl die Aufhebung ihrer Eigenbewegung und die Vereinigung der Vibrionen zu in der Flüssigkeit schwebenden Flöckchen gesehen als auch die wichtige Thatsache erkannt, dass bereits geringe Serummengen hierzu ausreichen. Es waren dies zweifellos Erscheinungen, die dem von Gruber-Durham als »Agglutination« bezeichneten Phänomen angehören. Die einzelnen Beobachtungen wurden jedoch, wie schon aus der Thatsache hervorgeht, dass sie sich auf den Zeitraum von vier Jahren (1891—1895) verteilen, nicht weiter verfolgt, so dass Gruber & Durham das Verdienst gebührt, die von ihnen selbständig gemachte Beobachtung von der Zusammenballung mancher Bakterien unter der Einwirkung ihrer Immunsera als spezifische Immunitätsreaktion erkannt zu haben. Bei der Verfolgung des spezifischen bakteriolytischen Vermögens des Pfeifferschen Immunserums gegen Cholera und Typhus beobachteten Gruber & Durham, dass die trübe Coli- oder Cholerabouillonkultur mit homologen Immunserum versetzt sich kläre, indem die gleichmäßig verteilten Mikroben zu Flocken zusammenschießen und zu Boden fallen. Unter dem Mikroskop beobachtete man analog, dass bei Zusatz geringer Mengen von Immunserum die Bakterien fast momentan ihre Eigenbewegung verlieren und zu lockeren Ballen zusammentreten. Gruber machte dabei aufmerksam, dass naheverwandte Mikroorganismen der agglutinierenden Wirkung eines Imunserums zugänglich sind, dass jedoch jedes Serum gegen die Bakterienart, mit welcher die Immunisierung durchgeführt ist, am stärksten wirksam sei. Das Phänomen gewann namentlich Bedeutung durch die von Widal[3] einige Monate später, Juni 1896, erfolgte Mitteilung, dass bereits bei Typhuskranken diese Eigenschaft des Serums vorhanden wäre, daher damit die Diagnose der Krankheit gestellt werden könnte. Widal betrachtete deshalb die Erscheinung als ein Zeichen der Infektion und hob in einem Prioritätsstreite (Münchner med. Wochenschrift, 1897, S. 202) mit Gruber und Grünbaum[11] dieses Moment ganz besonders hervor, dass bisher die Erscheinung nur als Immunitätsreaktion betrachtet worden wäre. Dies ist insofern richtig, als Gruber auf dem Internistenkongress (Ann. Inst. Pasteur, 1897) die Teilnehmer aufforderte nach dem Phänomen im Blutserum von Menschen zu fahnden, »welche Typhus oder Cholera überstanden haben«. Andrerseits besteht auch kein Zweifel, dass Grünbaum[11] auf Veranlassung Grubers bereits im März desselben Jahres diesbezüglich Blutuntersuchungen an Kranken angestellt hat. Nur die geringe Anzahl von Fällen — zwei Typhusfälle in der Zeit März bis Juni — machten es ihm unmöglich, mit seinen Ergebnissen in die Oeffentlichkeit zu treten, so dass Widal bei der größeren Frequenz von Typhuserkrankungen in Paris gegenüber Wien ihm mit seiner Veröffentlichung zuvorgekommen ist. Unter Berufung auf Nothnagel & Mannaberg (1897) machte Grünbaum[11] nachträglich die Mitteilung, dass er zu Anfang des Jahres 1896 Blutuntersuchungen an Kranken der I. medizinischen Klinik in Wien bezüglich des Verhaltens ihres Blutserums zu Typhus und Cholerabakterien vorgenommen hat, und dass er im März desselben Jahres an zwei Typhusfällen Agglutination der Typhusbazillen in beträchtlicher Verdünnung des Blutserums konstatiert habe. Es rührt somit von Widal

die erste Publikation über das Vorkommen des Phänomens bei Typhuskranken her, das Phänomen aber ist das GRUBER-DURHAMsche; es ist daher gerechtfertigter von GRUBER-WIDALscher Reaktion zu sprechen (DU MESNIL DE ROCHEMOND, Münch. med. Woch., 1897, S. 105). R. PFEIFFER & KOLLE[13] erhoben insofern Prioritätsansprüche auf die Entdeckung GRUBERS, dass sie in einer am 19. März 1896 erschienenen Arbeit darauf aufmerksam machten, dass sie die Erscheinung ebenfalls beobachtet haben, indem PFEIFFER in einer kurz vorher erschienenen Publikation[14] angeführt habe, dass im Reagenzglase im Brutofen unter Zusatz des Immunserums eine deutliche Entwicklungshemmung der Choleravibrionen zu konstatieren sei, indem »die Vibrionen sich zu großen wenig beweglichen Konglomeraten zusammenballen«, eine Abtötung nicht eintrete, ferner von der Wirkung des Serums auf die Vibrionen ebenfalls »büßten fast momentan ihre Beweglichkeit ein« angeführt hatte. Auch verweisen PFEIFFER & KOLLE auf die oben citierte Arbeit von ISSAEFF & IVANOFF aus dem Institute für Infektionskrankheiten in Berlin. Dass PFEIFFER und seinen Mitarbeitern die Spezifizität der »entwicklungshemmenden« Eigenschaft des Choleraimmunserums bekannt war, geht aus der am 21. März 1896 erschienenen Mitteilung PFEIFFERS & VAGEDES'[15] hervor, in der sie sich auf Untersuchungsergebnisse an 70 Cholerakulturen und 20 Vibrionenarten stützten. Andererseits kann aber kein Zweifel sein, dass den genannten Autoren die Selbständigkeit der Erscheinung entgangen ist, und dass es GRUBERS Verdienst ist, das Phänomen für sich verfolgt und als eine wertvolle, differentialdiagnostisch höchst verwendbare Immunreaktion erkannt zu haben, wenn auch nicht in dem Sinne, wie es sich im Laufe der Jahre durch die folgenden Studien herausgestellt hat. Bereits im August 1896 konnten PFEIFFER & KOLLE[16] den einwurfsfreien Nachweis erbringen, dass die Agglutinine des Immunserums bei Typhus und Cholera von der baktericiden Wirkung vollkommen zu trennen sind; im Frühjahr des Jahres 1897 entdeckte dann R. KRAUS[17] die spezifischen Bakterienpräzipitine.

Ob der praktischen Bedeutung fand die Agglutination in den folgenden Jahren von klinischer Seite ausgedehnte Bearbeitung (BENSAUDE[18] führt in seiner 1897 erschienenen These 262 Publikationen auf). Die Beziehung des Phänomens zu Immunität hatte noch zahlreiche experimentelle Untersuchungen zur Folge und die Frage nach der Natur der Substanzen des Zustandekommens des Phänomens überhaupt führte zu vielfachen theoretischen Erörterungen. Dadurch und durch die Entdeckung der spezifischen Präzipitine (R. KRAUS[17]) wurde die Kenntnis über die Agglutinine außerordentlich gefördert, so dass dermalen diese Gruppe der Antikörper zu den bestgekannten gehören dürfte.

Es ist kein Zweifel, dass im allgemeinen betrachtet die Agglutination als eine Eigenschaft mancher einzelligen Lebewesen und auch isolierter Zellen zu betrachten ist, z. B. Blutkörperchen, Spermatozoën, Bakterien, Protozoën (Trypanosomen), wobei gleichzeitig diese Zellen die Fähigkeit besitzen agglutinierende Substanzen zu erzeugen. Im folgenden soll aber nur die Agglutination bei den Bakterien zur Betrachtung kommen; auch von der Agglutination, welche viele teils koagulierende oder im Mechanismus ihrer Wirkung nicht näher bekannte chemische Substanzen (Vesuvin, Saffranin, Chrysoïdin u. s. w.), teils spezifisch Blutkörperchen und andere Zellen (Spermatozoën), agglutinierende Gifte (Ricin, Abrin, Cyklamin u. s. w.) hervorrufen, soll nur, soweit dieselben auch auf Bak-

terien einwirken, Notiz genommen werden. Im Vordergrund der Fragen stand natürlich die Bedeutung des Phänomens für die Immunität, welche nach der strikten Fassung GRUBERS mit den Alexinen BUCHNERS in innigste Beziehung gebracht worden war, seine Spezifizität und Verwertbarkeit für die klinische und bakteriologische Serodiagnostik, die Natur der reagierenden Körper und der Mechanismus der Erscheinung.

Litteratur.

[1] R. PFEIFFER, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch baktericide Prozesse. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18. — Ders., Ueber spezifische Immunität der Typhusbazillen. Deutsche med. Woch., 1894, Nr. 48. — Ders., Weitere Mitteilungen über die spezifischen Antikörper der Cholera. Ztschr. f. Hyg., Bd. 20. — Ders., Die Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe der Immunisierung. Ztschr. f. Hyg., Bd. 10. — [2] GRUBER, Wiener k. k. Gesellschaft der Aerzte, 28. Febr. 1896. — Ders., Aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Wiener klin. Woch., 1896, Nr. 11 u. 12. — GRUBER & DURHAM, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrios und des Typhusbacillus. Münch. med. Woch., 1896, Nr. 13. — [3] WIDAL. Sérodiagnostic de la fièvre typhoid. Soc. med. des hôsp., 26. Juni 1896. — [4] METSCHNIKOFF, Etude sur l'immunité, IV. Mémoire. Ann. Pasteur, 1891, p. 473 et 474. — [5] CHARRIN & ROGER, Note sur le developpment des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. C. rend. de la soc. de biol., Paris 1899, p. 667. — [6] METSCHNIKOFF, Mémoire sur la pneumoentérite des porcs. Ann. Pasteur, 1892, p. 296. — [7] ISSAEFF, Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque. Ann. Pasteur, 1893, p. 269. — [8] ISSAEFF & IVANOFF, Ztschr. f. Hyg., 1894, S. 122. — [9] WASHBOURN, Experiments with the Pneumococcus with special reference to immunity. Journ. of pathol., 1895, p. 228. — [10] WALTER KRUSE & SERGIO PANSINI, Untersuchungen über den Diplococcus pneumoniae und verwandte Streptokokken. Ztschr. f. Hyg., Bd. 11. — [11] GRÜNBAUM, Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum etc. The Lancet, 1896, vol. 2, p. 806. — Ders., On the agglutination action of human serum. The Lancet, 1896, vol. 2, p. 1747. — [12] Ders., Ueber den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung von menschlichem Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus. Münch. med. Woch., 30. März 1897. Un mot sur l'histoire du sérodiagnostic. Ann. de l'inst. Pasteur, 1897. — [13] PFEIFFER & KOLLE, Zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen vermittelst Serums u. s. w. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 12, S. 183. — [14] R. PFEIFFER, Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 7 u. 8. — [15] PFEIFFER & VAGEDES, Beitrag zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe der spezifischen Antikörper. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, 21. März 1896. — [16] R. PFEIFFER & W. KOLLE, Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20, Nr. 4 u. 5. — [17] R. KRAUS, Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonkulturen, erzeugt durch homologes Serum, k. k. Gesellsch. der Aerzte in Wien, 30. April 1897. Wien. klin. Woch., 1897, Nr. 18, S. 431. — [18] R. BENSAUDE, Le phénomène de l'agglut. des micr. et ses applic. à la Path. (Le sérodiagnostic), Paris 1897.

II. Das Phänomen der »Agglutination«.

Wie bereits kurz angedeutet besteht das Phänomen der Agglutination in einer Verklumpung der in einer Flüssigkeit (Bouillon oder physiologische Kochsalzlösung) frei suspendierten Bakterien bei Zusatz von homologem Immunserum und in ihrer Immobilisierung, sofern dieselben beweglich sind. Trägt man ein stark agglutinierendes Serum in die entsprechende Bakterienaufschwemmung oder Bouillonkultur z. B. von Typhusbazillen ein, so kann es geschehen, dass sofort die Trübung der normalen Aufschwemmung verschwindet und es zur Bildung von Krümeln kommt; hat man Bakterien mit der Nadel oder Oese in die Serumflüssigkeit eingetragen, so gelingt es nicht eine gleichmäßige

Emulsion zu erzeugen, sondern es treten Klümpchen und Körnchen in einer klaren Flüssigkeit auf, die sich bei Ruhe bald zu Boden setzen. Häufig, in schwächeren oder verdünnten Seris tritt die Reaktion nicht so rasch ein, sondern es vergehen Minuten, $^1/_2$ Stunde, auch Stunden, bis sich die trübe Aufschwemmung unter Bildung von zunehmend größer werdenden Flocken zu klären beginnt. Die Flocken werden allmählich größer und sinken zu Boden; bei Benutzung von Röhrchen hat man ein Sediment mit darüberstehender klarer Flüssigkeit. Schütteln lässt die Flocken aufwirbeln, doch bildet sich keine gleichmäßige Emulsion, sondern die Flocken oder Körner bleiben, namentlich bei schräger Beleuchtung oder gegen einen dunklen Grund gehalten deutlich erkennbar. Ist die Reaktion nicht vollkommen, so bildet sich zwar ein Niederschlag, aber die darüberstehende Flüssigkeit klärt sich nicht vollkommen, bleibt opaleszent. In einem solchen Falle lässt sich jedoch die partielle Reaktion nur im Vergleiche mit der Kontrollaufschwemmung oder am sichersten als Glied einer Reihe von Proben verschiedener Serumaufschwemmungen sicher erkennen, d. h. wenn komplette Agglutination vorausgegangen ist. Stellt man die Reaktion im hängenden Tropfen oder in einem kleinen Schälchen an und betrachtet man den Vorgang bei schwacher Vergrößerung, so sieht man bei rascher Reaktion ein typisches Bild; während der Kontrolltropfen gleichmäßig trüb ist, sieht man im agglutinierten größere oder kleinere Häufchen in der klaren Flüssigkeit verteilt, wie »Inseln eines Archipels« (Widal[1]); bei schwächer wirkenden Seris tritt die Häufchenbildung erst successive ein, die Häufchen sind kleiner, zahlreicher, aber auch getrennt, die Differenz gegen das Kontrollpräparat deutlich. Selbstverständlich darf nur eine Aufschwemmung oder eine flüssige Kultur verwendet werden, die gleichmäßig ist, keine Häufchenbildung zeigt, daher nur junge Kulturen verwendet werden sollen. Bei der Beobachtung unter starker Vergrößerung (Immersion) sieht man bei starker Reaktion lebhaft bewegliche Typhusbazillen oder Choleravibrionen plötzlich ihre Beweglichkeit einstellen, sie scheinen wie in einem unsichtbaren Medium erstarrt; einige machen noch zitternde Bewegung, kommen aber auch bald zur Ruhe; gleichzeitig sieht man, dass die zunächst noch isolierten Bakterien an gewissen Stellen zusammengedrängt werden (»Agglutinationszentren« Widal[1]) und sich Häufchen bilden, zwischen denen auch nicht ein beweglicher Bacillus zu sehen ist. Andere Male bei weniger rascher Reaktion tritt die Immobilisierung langsam ein, neben ruhenden Stäbchen erscheinen noch unverändert bewegliche, die beim Berühren anderer oder kleiner Gruppen zu haften und kleben scheinen, wobei sie noch eine Zeitlang eine zappelnde Bewegung beibehalten, diese auch den Häufchen mitteilen, welche überhaupt auch eine schwankende und zitternde Bewegung zeigen. Auf die Erscheinung des Klebenbleibens hat bekanntlich Gruber das Hauptgewicht gelegt und daher stammt die Bezeichnung Agglutination = Verklebung; von der mit freiem Auge sichtbaren Erscheinung sind die anderen Bezeichnungen wie »Verklumpung«, Agglomeration«, im Englischen »sedimentation« u. s. w. genommen. Als Objekt, an welchem die Verklebungserscheinung sehr deutlich zu sehen ist, schildert Gruber[2] den Vorgang an einer Klatschkolonie unter dem Einflusse des agglutinierenden Serums; wie an einer solchen die Hüllschicht der äußeren agglutinierten Bakterien, einer Kapsel ähnlich, dem Aufquellen der inneren nicht agglutinierten Masse im Wege ist und wie von dieser die verhältnismäßig zähe Hülle gesprengt wird. Die Immobilisierung haben

bereits die ersten Beobachter CHARRIN & ROGER, METSCHNIKOFF (l. c.) hervorgehoben, PFEIFFER & KOLLE[3] sehen auch darin eine wesentliche Erscheinung, während sie die Verklebung als nicht in höherem Maße vorhanden erachten, als sie auch normal vorkommt, sie nahmen deshalb die Bewegung hemmende Stoffe, Paralysine, an. Die Häufchen erscheinen verschieden, die kleineren lockerer, so dass darin Stäbchen nebeneinander und sich kreuzend zu sehen sind; die größeren Häufchen sind dichter, erscheinen wie granulierte Massen, an deren Rand erst die einzelnen Stäbchen zu erkennen sind. Ist das Serum frisch, so treten manchmal (Choleravibrionen) auch Kügelchen, mikrokokkenartige Gebilde auf, die Häufchen sind feinst granuliert, dabei heller, fast wie amorphe Massen und werden endlich zu einem feinkörnigen matten Detritus (Bakteriolyse). — Bei unbeweglichen Stäbchen (Pest, Pneumobazillen) verläuft die Häufchenbildung analog. Bei sehr kleinen Mikroben ohne Eigenbewegung, bei Kokken (z. B. Staphylokokken), welche Molekularbewegung zeigen, sistiert zunächst diese Bewegung, worauf die Gruppierung zu Häufchen eintritt; dasselbe ist auch bei Streptokokken der Fall; die tänzelnde Bewegung kleiner Ketten hört auf, es bilden sich kleine, manchmal wie verzweigte Gruppen durch Anlagerung mehrerer Kettchen, allmählich treten dann größere Gruppen auf, zwischen denen die Flüssigkeit klar und leer ist. Es legen sich also die Streptokokken, wie es beim normalen Wachstum der Fall ist, in Ketten aneinander (Fig. 4). Ein ähnliches Bild, vielleicht nur noch ausgesprochener, hat NEUFELD[4] von der Agglutination der Pneumokokken beschrieben; unter dem Einflusse eines stark agglutinierenden Serums bilden die Pneumokokken unter starker Quellung Haufen, bei verdünntem aber noch wirksamen Serum treten die Pneumokokken einer trüben Bouillonkultur innerhalb weniger Minuten zu langen verschlungenen Ketten zusammen, zu denen sie sich auch nach dem Aufschütteln wieder vereinigen; sie bilden also dieselben Verbände, welche man beim Wachstum derselben in agglutinierendem Serum kennt. Es kommt übrigens diese Erscheinung nicht nur bei Kokken vor sondern auch bei Bazillen; LEDOUX-LEBARD[5] hat die Beobachtung an den Bazillen der Pseudotuberkulose des Meerschweinchens unter dem Mikroskope gemacht: ein beweglicher Bacillus nähert sich einem ruhenden, berührt denselben, entfernt sich wieder, bis er endlich mit einem Ende am Ende des anderen haften bleibt; das freie Ende des beweglichen schwingt noch einige Zeit fort; es resultiert daraus, dass in den sich bildenden Häufchen die Bazillen nicht Seite an Seite gelagert sind, sondern bei ihrer Vereinigung mehr weniger offene Winkel bilden, so dass die Häufchen locker und wie durchbrochen sind; die Bazillen verlängern sich zu langen Fäden, in denen früher oder später auch die Trennungslinien zwischen den einzelnen Gliedern auftreten. Durch weiteres Wachstum bilden sich netzartige Bildungen, deren Maschen aus Ketten und Bazillen gebildet werden (Fadenwachstum). Die deutliche Quellung, welche lebende und auch tote Pneumokokken unter der Wirkung eines Immunserums zeigen, ist keine allgemeine Erscheinung; im allgemeinen werden die Bakterien morphologisch nicht verändert; bei Oidium albicans, beim Milzbrand I. Vaccin sind Quellungen von ROGER[6], von GENGOU[7] beschrieben worden. Die erste Annahme GRUBERS war hypothetisch, auch DURHAM[8] hat die Quellung nicht gesehen. Bei den Pneumokokken ist trotz der Quellung keine allgemeine Klebrigkeit der Oberfläche vorhanden, sondern wäre eine solche nur an den Polen, wo sich dieselben zu Verbänden vereinigen, anzunehmen.

Eine dritte Methode, mittels welcher sich die agglutinierende Fähigkeit eines Blutserums nachweisen lässt, besteht in der Einsaat von Mikroben (»à l'état naissant«) in das homologe auf 60° erwärmte Immunserum oder in eine mit demselben versetzte Bouillon; in der Weise wurden bekanntlich die ersten Beobachtungen der Agglutination erhoben; giebt man in ein Bouillonröhrchen einen Tropfen starken Typhus- oder Choleraimmunserums mit der Einsaat der homologen Bakterien, so erfolgt das Wachstum nicht mit der normalen Trübung respective Häutchenbildung, sondern die Bouillon bleibt klar, die Bakterienvermehrung erfolgt nur am Grunde des Röhrchens, wo sich ein beim Schütteln flockiges Sediment entwickelt; war das Serum schwach oder stark verdünnt, so kann es im Verlaufe von 24 Stunden auch zur Trübung kommen, indem mit dem Verbrauche des Agglutinins das Wachstum in agglutinierten Ballen und Flocken aufhört und die Bakterien sich in der nun indifferenten Flüssigkeit verteilen. WIDAL hat auf dieses Verfahren zur Serodiagnose aufmerksam gemacht. Das Resultat ist bei dieser Probe immer erst nach Stunden, 8—12, auch mehr, deutlich; es ist notwendig die Röhrchen in kürzeren Intervallen zu kontrollieren, da bei längerer Zwischenzeit eine klare Reaktion durch die nach Verbrauch des Agglutinins eintretende Verbreitung der Bakterien in der Flüssigkeit übersehen werden kann; allerdings wird das reichliche Sediment neben der frischen Trübung eine merkliche Differenz gegenüber einem Kontrollröhrchen ohne Serum abgeben.

Die agglutinierten Bazillen bleiben färbbar; in gewöhnlicher Weise am Deckglase eingetrocknet lassen sich die Bakterien wie sonst tingieren. Bei manchen Bakterien beobachtet man im ungefärbten Präparate sowohl als auch bei der VAN ERMENGHEMschen Geißelfärbung die Bildung von Kapseln; GRUBER hat auf diese Veränderung zuerst, wie bereits angeführt, ein besonderes Gewicht gelegt, dieselbe für den Ausdruck einer Quellung der Bakterienmembran gehalten und mit dem Wesen des Vorganges in Beziehung gebracht. Bekanntlich findet sich eine solche Kapsel(»Hof«)bildung überhaupt an manchen Bakterien beim Aufenthalte in einem Serum; daher hat GRUBER in einer späteren Publikation[2] die Bedeutung dieser Erscheinung fallen lassen. Bei der Färbung nach VAN ERMENGEM konnte HINTERBERGER[9] ebensowenig wie GRUBER, PFEIFFER, JOOS u. a. nach anderen Methoden eine Veränderung an den Geißeln der agglutinierten Typhusbazillen wahrnehmen, wie uns die Photogramme Fig. 1 und 2, von Dr. HINTERBERGER stammend, zeigen: keinerlei Abweichung in der Länge, in der Form der Wellen u. s. w.; nur eine Erscheinung ist bemerkenswert und zwar die helle Zone, die um die Häufchen manchmal zu sehen ist und die in Fig. 2 sehr deutlich hervortritt; sie fehlt im Präparate nicht agglutinierter oder durch Vesuvin, Saffranin agglutinierter Bazillen; dieselbe ist nicht an jedem Häufchen sichtbar, was mit ihrer Lage in der Schichte zusammenhängen kann; über ihre Bedeutung vergleiche am Schlusse des Abschnittes IX. Die bei der Agglutination stark gequollenen Pneumokokken verlieren an der Färbbarkeit, kaum dass sich Pünktchen im Centrum noch darstellen lassen; wenn aber die Quellung rückgängig gemacht wird z. B. durch Erhitzen, so sind die Einzelkokken wieder gut färbbar. LÖWIT[10] gelang es mit erwärmter NOCHTscher Methylenblaulösung agglutinierte 3 mal gewaschene Bakterien (besonders Typhusbazillen und Choleravibrionen) zu färben und gleichzeitig in den agglutinierten Haufen, auch an kleinen Gruppen, eine Zwischensubstanz sichtbar zu machen, die bei

Nachfärbung mit einem Gemisch von Nochtblau und Eosin noch deutlicher wird; LÖWIT sah bei diesen Untersuchungen komplette Agglutination ohne irgend welche nachweisbare morphologische Veränderungen, so dass die sonst vorkommenden Kügelchen, Granula, auch in agglutinierten Häufchen als Erscheinung bakteriolytischer Vorgänge scharf zu trennen war.

Ein besonderes mikroskopisches Bild bietet unter gewissen Verhältnissen ein Agglutinationspräparat, welches 8—10 Stunden in Bruttemperatur oder 24 Stunden bei gewöhnlicher Temperatur gestanden hat. Es finden sich dann Konvolute und Knäuel aus zierlich und guirlandenartig verschlungenen Fäden, bald dichter, bald lockerer, von einem verfilzten Rasen bis zu zarten durchsichtigen Netzen und verschlungenen Fäden. Es sind dies die Konvolute, welche CHARRIN & ROGER als Kettenbildung von Pyocyaneus, METSCHNIKOFF, ISSAEFF, WASHBOURN und KRUSE & PANSINI (l. c.) als lange streptokokkenartige Verbände beim Pneumococcus, LANDSTEINER[11] (1897) bei Pneumobacillus, LEDOUX-LEBARD bei Pseudotuberkulose (1897) im homologen Immunserum gesehen haben und letzterer ausführlich beschrieben hat. Die Erscheinung wurde von PFAUNDLER[12] (1899) in Anbetracht gewisser Verhältnisse, unter denen er dieselbe beobachtete, als spezifisch betrachtet und als »Fadenreaktion« bezeichnet; sie kam ihm bei fieberhaften Coli- und Proteusbazillosen von Kindern in der Mischung nur der vom Kranken stammenden Mikroben mit dem Blutserum desselben Kranken zur Ansicht. PFAUNDLER hielt daher die Erscheinung für den Ausdruck einer im Organismus eingetretenen Individualisierung des Bakterienstammes, unter dem Einfluss der Körperflüssigkeiten. R. KRAUS[13] hatte Fadenbildung außer bei Coli auch bei Typhus, Cholera, Pneumobacillus, Rhinosklerom und nicht nur bei isohomologem Serum, sondern in denselben Beziehungen gefunden, wie sie bei der Agglutination bestehen, welche der Erscheinung auch immer vorausgeht; die genannten Mikroben wachsen, wenn sie agglutiniert sind, zu solchen Fadenkonvoluten heran; bei der Färbung erkennt man die Fäden aus in kleinen Intervallen aneinander gereihten Stäbchen bestehend, die durch eine schwächer tingierte (mit Thionin) Zwischensubstanz verbunden sind. Zum Zustandekommen der Erscheinung ist es notwendig (EISENBERG[14]), dass junge Kulturen in dünner Aufschwemmung, wie LEDOUX-LEBARD es bereits (1897) beobachtet hatte, mit schwach wirksamen Seris, entweder stark verdünnten hochwertigen oder überhaupt wenig wirksamen Seris, z. B. Pneumobacillus oder Rhinosklerom (DONATH[15]) zusammengebracht werden, wie z. B. auch Typhus- und Colikulturen unter dem Einflusse normaler Menschen- und Kaninchensera in der Verdünnung 1 : 1—1 : 20 die Erscheinung geben (KRAUS & LÖW[16]). Die Anschauung TARCHETTIS[17], dass es sich hierbei um eine Entwicklungshemmung handle, entspricht der bereits mitgeteilten Auffassung des Agglutinationsphänomens überhaupt von manchen Autoren, namentlich den älteren, welche das Wachstum als Bodensatz, als »Wachstumshemmung« betrachteten, ein Beweis hierfür ist nicht erbracht worden. Nach LEDOUX-LEBARD ist die Fadenreaktion nicht nur Wachstumserscheinung, sondern bereits mit einer Art Agglutination verbunden, indem sich die Bazillen mit ihren Enden in Form von Gliedern und Ketten aneinanderlegen.

Schließlich sei als eine besondere Art der Agglutination noch die sogenannte »amorphe Agglutination«, welche SCHMIDT[18] beobachtet und beschrieben hat, angeführt. Dieselbe wurde bei einer subakut und in Heilung ausgegangenen Lungenaffektion durch den Pneumobacillus

Friedländer erhoben: atypische Pneumonie, im Sputum und in der Punktionsflüssigkeit der erkrankten Lungenpartie FRIEDLÄNDERsche Kapselbazillen in Reinkultur; während das Blutserum am 7. Krankheitstage keinerlei Einwirkung auf den vom Kranken gezüchteten Stamm zeigte, ergab sich einen Monat später Agglutination und Fadenreaktion, Bakeriolyse und Auftreten von feinsten, zum Teile glänzenden zum Teile matten Granulis ungleicher Größe, welche zu größeren, hellglänzenden Klümpchen sich zusammenschlossen, bis in circa zwei Stunden ausgedehnte mit Ausläufern versehene Rasen von grobkörnigen stark lichtbrechenden Granulis sich vorfanden, ein Phänomen, welches durch die Mächtigkeit seiner Erscheinung das Agglutinationsphänomen geradezu in den Hintergrund drängte«. Diese Granularasen befanden sich in einem höheren Niveau des Tropfens, sanken nicht so wie die agglutinierten Bazillenhaufen in die Tiefe des Tropfens. SCHMIDT negiert ihren Zusammenhang mit bakteriolytischen Vorgängen; Bemerkungen über Niederschläge*) bei agglutinierten Pneumobazillen finden sich auch in den Protokollen CLAIRMONTS[19] bei Agglutinatinationsversuchen mit Kapselbazillen. LÖWIT[10] beobachtete bei Studien über die agglutinierende und baktericide Wirkung des Vogelplasmas nach kurzem Aufenthalte im Thermostaten Niederschläge aus kugeligen oder ovalen, schwach glänzenden, plättchenartigen Gebilden, zwischen denen aber auch Mikroben eingeschlossen waren.

Litteratur.

[1] M. F. WIDAL & M. A. SICARD, Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. Ann. Pasteur, 1897, Nr. 5. — [2] M. GRUBER, Zur Theorie der Agglutination. Münch. med. Woch., 1899 und die bei I. angeführten Publikationen. — [3] PFEIFFER & KOLLE, Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20, Nr. 129. — [4] NEUFELD, Zur Agglutination der Pneumokokken u. s. w. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 54. — [5] LEDOUX-LEBARD, De l'action du serum pseudotuberculeux sur le bacille de la pseudotuberculose. Ann. Pasteur, 1897, t. 11, p. 909. — [6] ROGER, Revue gén. des scienc., Sept. 1896. — [7] O. GENGOU, Études sur les rapports entre les agglutinines et les lysines dans le Charbon. Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 642. — [8] H. DURHAM, Observations on micrococcus melitensis. Journ. of path. and bact., 1898, vol. 5, p. 378. — [9] HINTERBERGER, Centralbl. f. Bakt., 1904. — [10] LÖWIT, Ueber Niederschlagsbildung bei der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 156, 251. — [11] LANDSTEINER, Ueber Einverleibung sterilisierter Bakterienkulturen. Wiener klin. Woch., 1897, S. 439. — [12] M. PFAUNDLER, Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Proteusbazillosen. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23, Nr. 1. — [13] R. KRAUS, »Ueber Fadenbildung«. Wiener klin. Woch., 1899, Nr. 2. — [14] PH. EISENBERG, »Beiträge zur Fadenreaktion«. Ebd., 1900, Nr. 48. — [15] DONATH, Baumgartens Jahresbericht, 1897, S. 636. Referat von Paltauf. — [16] R. KRAUS & LÖW, »Ueber Agglutination«. Wiener klin. Woch., 1899, S. 95. — [17] C. TARCHETTI, »Ueber Fadenbildung«. Ebd., Nr. 29. — [18] R. SCHMIDT, Ueber ein eigenartiges serodiagnostisches Phänomen (»amorphe Agglutination«) in Friedländer-Rekonvaleszentenserum. Ebd., 1903, S. 873. — [19] CLAIRMONT, Differentialdiagnostische Untersuchungen über Kapselbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 39.

III. Methode.

Zur Beobachtung des Phänomens haben GRUBER & DURHAM[1] die zwei Verfahren angegeben, deren Bilder früher skizziert wurden, das makroskopische und das mikroskopische. Da das Phänomen als »WIDALsche Reaktion« ausgedehnt von Klinikern verwendet wurde, so benützten dieselben, da ihnen häufig nur beschränkte Mengen Blut zur Verfügung

*) In PALTAUFS Referat über Sklerombazillen. Baumgartens Jahrb., 1897, sind auch amorphe Haufen bei der Agglutination der Sklerombazillen angeführt.

stehen, hauptsächlich das mikroskopische Verfahren. Die Gewinnung des Blutes erfolgt mit Stich in die Fingerbeere oder ins Ohr, auch durch Venaepunktur entweder mit einer gewöhnlichen Spritzennadel (LICHTHEIM) oder mit einer knieförmig gebogenen Hohlnadel; bei dieser Methode (von LICHTHEIM, BREUER[2], WIDAL[3], FRÄNKEL[4] u. a. empfohlen) gelingt es leicht, größere Mengen Blutes und damit auch Serum zu gewinnen; zum Auffangen empfehlen sich Probierröhrchen, in denen sich nach Loslösung des Blutkuchens von der Glaswand reichlich klares Serum gewinnen lässt. Bei Benützung des Fingerbeereblutes kann das mittels Kapillare aufgesogene Blut in ein enges kurzes Röhrchen ausgeblasen werden, oder man lässt das Blut in der Kapillare und im weiteren Anteil gerinnen, oder man zentrifugiert sofort.

Da bei der Agglutinationsprobe es ganz wesentlich ist, streng quantitativ vorzugehen, so werden für die Benützung kleiner Serumquantitäten eigens konstruierte Pipetten (LEWY)[5] nach dem Prinzipe der Mischpipette des ZEISS-THOMAschen Blutkörperchenzählapparates oder Modifikationen desselben (PFAUNDLER[6]) oder der Melangear Potain (EPIPHANOW[7]) empfohlen. WRIGHT[8] empfahl auch Kapillaren zur Anstellung der makroskopischen Reaktion; sonst werden für die makroskopische Untersuchung bestimmten Quantitäten Typhusbouillonkulturen oder Agarkulturaufschwemmungen Tropfen des Serums oder seiner Verdünnung zugesetzt (WIDAL); besser und genauer sind die später zu besprechenden Methoden. Für die mikroskopische Untersuchung mengte man eine gewisse Anzahl von Tropfen der Bouillonkultur mit Tropfen des unverdünnten oder verdünnten Serums. GRUBER[9] empfahl für Typhusagglutination eine Verdünnung von 1 : 32, WIDAL 1 : 10 und als einfachstes Verfahren zur Serumverdünnung die Eintragung von einem Tropfen Serum in 9 Tropfen 24stündiger Bouillonkultur, von der man sich durch Untersuchung des Kontrollpräparates überzeugt hatte, dass keine Haufenbildung vorhanden ist. Die Tröpfchenmethode wurde nach WIDAL mit Kapillarpipetten, häufig auch mit Oesen ausgeführt, wobei es aber immerhin schwierig ist, immer gleichgroße Tropfen zu gewinnen; Kapillarröhrchen erleichtern dies. Manche treffen ferner noch andere, in ihren Untersuchungen sich immer gleichbleibende Anordnungen. So benutzt KÖHLER[10] Pipetten für eine bestimmte Tropfenzahl der Bouillonkultur; mehrere Röhrchen mit solcher gefüllt erhielten eine steigende Anzahl von Serumtropfen. FISCHER[11], KOELZER[12] (PETRUSCHKY) geben immer 0,1 Serum in 2,5 respective 5,0 Bouillonaufschwemmung einer 12—24stündigen Agarkultur und untersuchen Tropfen im hohlen Objektträger. FICKER[13] empfiehlt eigens konstruierte hohle Objektträger, bei denen in der Mitte des Ausschliffes ein rundes ca. 8 mm im Durchmesser haltendes Klötzchen etwas niederer als der Rand angebracht ist, wodurch eine »Spannung« des Tropfens in gleichmäßig dicker Schicht zwischen den Glasflächen möglich wird. Ueberhaupt ist bei der Mehrzahl der Kliniker die mikroskopische Untersuchung im Gebrauche; WIDAL[3], C. FRÄNKEL[4], E. FRÄNKEL[11], WELCH[15], LEWY & GIESLER[16], STERN[17] und zahlreiche andere Autoren, auch GRUBER empfehlen diese; die Anhänger der makroskopischen Betrachtung waren lange Zeit in der Minderheit (MESNIL DE ROCHMOND[18]), v. OORDT[19], SCHEFFER[20], BRUNS[8], KAYSER[29] gehen so weit, für die Erkennung verwandtschaftlicher Beziehungen unter Bakterien die mikroskopische Probe zu empfehlen; ihre makroskopisch und mikroskopisch vergleichend durchgeführten Untersuchungen lassen erkennen, dass dort, wo Identitäten von Stämmen bestehen, die makroskopische und mikroksopische Grenze

des positiven Ausfalles sich sehr nähern, während bei Mitagglutininen beträchtliche Differenzen bestehen, so giebt z. B. ein Coliserum bei verschiedenen Fleischvergiftern (6) mikroskopische Reaktion, teilweise noch bei 1 : 100 und 1 : 250, während makroskopisch außer bei B. enteritidis 1 : 30 gar keine Reaktionen auftraten; uns würde scheinen, dass gerade zu differentialdiagnostischen Untersuchungen nur die makroskopische Methode zu empfehlen sei (KOLLE). Da die Reaktion zeitlich abläuft, wobei auch der Temperatur eine Bedeutung zukommt, die Phasen der Immobilisierung und Häufchenbildung nicht immer gleichmäßig und von derselben Intensität eintreten, mit zunehmender Verdünnung des Serums im allgemeinen immer langsamer, so war es notwendig, statt der mehr allgemeinen Ausdrücke »starke« Reaktion »sofort« oder »nach 10 Minuten« u. s. w. oder »schwache« Reaktion im Verlaufe einer »halben Stunde« u. s. w. einen festen Maßstab soweit als möglich aufzustellen. Auch hat sich die von STERN[17] (ähnlich WELCH[15]) angegebene Anordnung eingebürgert: 2 stündige Einwirkung des Serums auf die Bouillonaufschwemmung von höchstens 12 Stunden alten Agarkulturen, Einstellen der Gemische in den Thermostaten (37°), nach 2 Stunden Untersuchung der Gemenge im Tropfen mit Immersionslinse*), Bestimmung des Grenzwertes der Wirksamkeit, als welche die Bildung kleinster Häufchen (3—4 Bazillen) angenommen werden. Dieses Agglutinationsvermögen wird mit A_2 bezeichnet und die Serumverdünnung, bei welcher noch Bildung kleinster Häufchen auftritt (z. B. 1 : 50), und jene, bei welcher dies nicht mehr der Fall ist (z. B. 1 : 100), mit $100 > A_2 > 50$ ausgedrückt. ZUPNIK[21] bezeichnet den Agglutinationswert 1 : 40 als Einheit, z. B. 3, 10 Einheiten = 1 : 120 resp. 1 : 400. Als wichtige Kautele ist die Kontrolle der Kulturaufschwemmung zu bezeichnen, ob dieselbe nicht überhaupt Häufchen und dass, soweit es sich um bewegliche Bakterien handelt, dieselben gut beweglich sind. KOELZER[12] hat für die Typhusagglutination 4 Typen aufgestellt: vollkommen negative Reaktion, zahlreiche Häufchenbildung aber noch erhaltene Lokomotion, Agglutination und aufgehobene Lokomotion bei unvollkommener Paralyse, vollkommene Agglutination und Paralyse. DEUTSCH[22] zählte in gewissen Zeitabständen Zahl und Größe der Häufchen, VERNEY[23] misst nach Größe der Häufchen und nach Beweglichkeit der Bakterien; hierfür hat er 5 Grade. Manche Beobachter nehmen die mikroskopische Untersuchung nur mit einer schwachen Vergrößerung vor, und haben sich noch dadurch von STERNS Vorschrift entfernt, dass sie bei Typhus abgetötete Bouillonkulturen oder frische oder mit Formol abgetötete Agarkulturen in Kochsalzlösung aufgeschwemmt verwenden; nachdem WIDAL & SICARD[24], BORDET[25], die Agglutinabilität abgetöteter Kulturen erkannt, wurde von DURHAM[26], WRIGHT & SEMPLE[27], NEISSER u. s. w. ihre Anwendung empfohlen; dieselbe hat mehrfach Eingang gefunden. KOCH[28] empfiehlt Aufschwemmung der Agarkulturen in Kochsalzphenollösung, namentlich für Rotz (KLEINE); hierbei ist der Niederschlag häutchenartig; die Methode ist auch für Typhusbazillen nach eigener Erfahrung zu empfehlen. Wichtig ist ferner die Beschaffenheit der Testkultur, denn es besteht kein Zweifel, dass die Agglutinabilität sehr schwanken kann; es giebt leicht agglutinable Stämme, meist schon lange im Laboratorium fortgezüchtete und schwerer agglutinable; die Unterschiede der Wert-

*) Anm. der Red. Die Mehrzahl der Bakteriologen dürfte wohl heute auf dem Standpunkte stehen, dass die Beurteilung von Agglutinationserscheinungen mittelst starker Vergrößerung des Mikroskops außerordentlich leicht zu Irrtümern führen kann.

bestimmung eines Serums können dadurch weit auseinandergehen. In den einzelnen Instituten und Anstalten haben sich dadurch verschiedene Gebräuche eingebürgert, so dass die verschiedenen Resultate nicht immer einen vollkommenen Vergleich gestatten. Zwei der exaktesten Methoden seien noch angeführt. NEISSER ließ durch PRÖSCHER[30] seine im Frankfurter Institute eingeführte Methode publizieren. Das Blut wird vom Ohrläppchen genommen, aus einem kleinen Schnitte mit scharfem Skalpell. Das austretende Blut wird mit einer U-förmigen Kapillare aufgesogen, eventuell werden mehrere benützt; die gefüllten Röhren werden durch einen Tropfen Siegellack oder dergleichen verschlossen. Im Laboratorium werden dieselben zentrifugiert, die Spitzen abgebrochen und in jedem Kapillarschenkel an der Grenze von Blutkuchen und Serum die Röhrchen abgebrochen, wobei infolge der Kapillarität kein Serum ausfließt. Das erhaltene Serum der einzelnen Röhrchen wird direkt in die Messpipette übergegossen (durch Kapillarwirkung). Zur Herstellung der Verdünnung wird 1 ccm physiologische Kochsalzlösung in ein Röhrchen gegeben, dazu die genau abgelesene Menge Serums und noch so viel Kochsalzlösung zugesetzt, bis die Serumverdünnung 1 : 10 beträgt, z. B. bei 0,32 ccm Serum muss zur Mischung desselben + 1 ccm phys. Kochsalzlösung 1,88 ccm hinzugefügt werden, dann resultiert die Serumverdünnung 0,32 : 3, 2 = 1 : 10, von welcher eine geometrische Reihe weiterer Verdünnungen hergestellt wird. In eine Reihe kleiner Reagenzröhrchen wird nun je $^1/_2$ ccm physiologischer Kochsalzlösung gegeben, das erste bleibt frei; nun wird in die beiden ersten je $^1/_2$ ccm der Serumverdünnung 1 : 10, dann vom zweiten Röhrchen in das dritte, vom dritten in das vierte u. s. w. je $^1/_2$ ccm übertragen. Zu diesen Serumverdünnungen wird nun $^1/_2$ ccm einer mit Formalin abgetöteten Typhusbouillonkultur zugesetzt, wodurch die Serumverdünnung der Gemenge verdoppelt wird und alle Röhrchen gleiche Mengen Flüssigkeit und gleiche Mengen Typhusbazillen mit sinkendem Serumgehalt in bestimmten Proportionen ($^1/_{20}$, $^1/_{40}$ u. s. w.) enthalten. Die Röhrchen werden in Blockschälchen ausgegossen, letztere kommen auf 1—2 Stunden in den Thermostaten und werden bei etwa 50 facher Vergrößerung untersucht. Bei der mikroskopischen Untersuchung bildet die Vergrößerung, mit welcher untersucht wird, insofern einen sehr wichtigen Faktor, als natürlich unter Immersion kleine Gruppenbildungen und geringe Veränderungen gegenüber einem Kontrollpräparate bereits zur Beobachtung kommen. Nun finden sich namentlich leicht in Bouillonkulturen und treten auch bei Uebertragung von Agarkulturen in das Serumgemenge Veränderungen auf, welche Unterschiede gegenüber dem Kontrollpräparate geben, die aber nichts mit wirklicher Agglutination zu tun haben. Bei Untersuchung mit der schwachen Vergrößerung kommt aber nur echte Haufenbildung also eine völlig positive Reaktion zur Beobachtung, so dass dadurch zweifellos die Sicherheit des Urteiles bei dieser Art der Untersuchung größer ist. Man entgeht aber auch viel leichter zweifelhaften Resultaten, da bei der schwachen Vergrößerung diese diagnostisch unsicheren Veränderungen des Bazillen-Serumgemenges nicht so zur Beobachtung kommen.

Diese Methode schließt sich an die seinerzeit gleich nach GRUBERS Publikation von R. PFEIFFER & KOLLE (l. c.) geübte Methode an, die von KOLLE[31] viel geprüft ist und sehr empfohlen wird; sie dient zur Vornahme der makroskopischen Prüfung. Vom Serum werden mit 0,8 physiologischer Kochsalzlösung Verdünnungen hergestellt, z. B. 1 : 10, 1 : 25,

1 : 50, 1 : 100 u. s. w.; von diesen Verdünnungen wird je 1 ccm in ein Reagenzröhrchen gefüllt, so dass man dann eine Scala sinkender Serummengen immer in derselben Menge von Flüssigkeit hat, also 0,1—0,025 bis 0,05—0,001 und damit auch die Verdünnung angegeben erscheint. In jedes Röhrchen wird eine Normalöse = 0,002 g frische Kultur eingetragen. Die Bakterienmenge wird dabei am Rande der Flüssigkeit vorsichtig verrieben. Die Beobachtung erfolgt hier ausschließlich makroskopisch oder mit der Lupe in dünner Schichte bei Schräghaltung des Röhrchens. Da zur Beobachtung derselben gutes und schräg einfallendes Licht nötig ist, was nicht immer vorhanden ist, so empfahl JÄGER[33] künstliche Beleuchtung durch ein isoliertes Strahlenbündel, welches durch einen Spalt von einer verdeckten Lichtquelle (Glühlicht) aus leicht zu erhalten ist, er nannte den kleinen Apparat »Agglutinoskop«. KOLLE rühmt als Vorzug gegenüber der mikroskopischen Methode, dass echte Agglutination auf diese Weise in kurzer Zeit ($^1/_2$ Stunde nach dem Mengen) mit bloßem Auge verfolgbar ist und der Vorgang ein progressiver ist, indem die sich bildenden Häufchen zunehmend sich vergrößern, zu Boden sinken und nun Klärung der Flüssigkeit auftritt. Dabei wächst die Größe der Haufen mit der Konzentration des Serums, so dass auch die Art der gebildeten Häufchen eine Scala bildet. Als Grenzwert nimmt KOLLE diejenige Dosis Serum, welche genügt, um in 1 ccm 0,8 ClNa-Lösung 1 Oese 18stündiger Choleraagarkultur innerhalb einer Stunde bei 37° C zur makroskopischen Häufchenbildung zu bringen. Es ist auf die klare Beschaffenheit der Kochsalzlösung zu sehen, die, wenn sie nicht ganz wasserhell ist, filtriert werden muss. Ebenso einwurfsfrei dürfte die Methode sein, gleiche Teile einer Kochsalzserumverdünnung mit einer Kochsalzkulturaufschwemmung zusammenzubringen, wobei gewissenhaft genau quantitative Verhältnisse eingehalten werden können (JOOS, EISENBERG & VOLK). Hier wird die Serumverdünnung der Reaktion gegen die der hergestellten aufs Doppelte verdünnt: Serum 1 : 100 + Aufschwemmung giebt eine Serumverdünnung von 1 : 200. KIRSTEIN[34] empfiehlt zur genaueren und leichteren Auswertung des Grenzwertes konisch verjüngte Röhrchen, weil in der dünnen Flüssigkeitsschichte des ausgezogenen Teiles die feinwolkige Sedimentierung und die feinsten Häufchen leichter hervortreten, FICKER[13] Röhrchen die in eine kurze Spitze ausgehen, nach Art der Zentrifugenröhrchen.

Unbedingt ist das makroskopische Verfahren vorzuziehen und einzig geeignet, ein sicheres Urteil abzugeben, in allen den Fällen, in welchen die zu agglutinierenden Bakterien de norma die Neigung haben, sich zu aggregieren, wie Tuberkelbazillen, Diphteriebazillen, Streptokokken u. s. w.; hier hat man auch zu mechanischen Mitteln gegriffen, um zu möglichst gleichmäßigen Suspensionen zu gelangen: LUBOWSKI[35] Zerreiben im Achatmörser für Diphtheriebazillen, KOCH Trocknen und Pulverisieren bei Tuberkelbazillen; auch gewisse Kunstgriffe bei den Kulturen werden angewendet um gleichmäßige Suspensionen, »homogene« Kulturen, zu erzielen, z. B. Schüttelkulturen oder Suspensionen in Glycerinwasser (LUBOWSKI).

Für den klinischen Bedarf wurden noch vereinfachte Methoden empfohlen, so von PFUHL[36] die Verwendung von Bluttröpfchen, welche mit der ungefähr zehnfachen Menge Wasser vermischt werden. Durch Lösung der roten Blutkörperchen verschwinden dieselben. Mit der Oesenmethode werden nun Verdünnungen durch Zusatz von steigenden Mengen Bouillonkultur im Hohlobjektträger-Präparate untersucht. Die

Methode dürfte ebensowenig einwurfsfrei sein als die, eingetrocknetes Blut durch Wiederauflösen zu Agglutinationsproben zu verwenden. Die Stromata der roten Blutkörperchen bilden zu leicht Gelegenheit für Pseudoagglutination, so dass, wenn man das positive Resultat noch beim Auftreten kleinster, aus 4—7 Bazillen bestehender Häufchen rechnet, Fehler vorkommen müssen. DÉLÉPHINE[37] und BABUCKE[38] konstruierten kleine Apparate, bestehend aus Lanzette, Pipette und Maßcylinder, um entweder das Blut sofort in eine Typhusbouillonkultur zu tropfen oder sofort eine Lösung mit Wasser herzustellen, die an ein Laboratorium eingesandt werden kann. Die Agglutinine bleiben beim trockenen Blute erhalten. Die Verwendung getrockneten Blutes wurde zunächst von WIDAL & SICARD[39] empfohlen, von STERN, FR. PICK[40], RICHARDSOHN[40a], JOHNSTON[41], JOHNSTON & TAGGART[42], ELSBERG[43], GUERARD[44], VIVALDI[45] angewendet und zur Popularisierung des Verfahrens in Montreal und New-York eingeführt. Ganz abgesehen davon, dass eine halbwegs genaue Bestimmung der Konzentration schwer möglich ist (THOMAS[46]), hat diese Methode zweifellos noch den Nachteil, dass es sehr leicht zur Pseudoagglutination kommt. Es wird steifes (geleimtes) Papier zum Eintrocknen des Blutes verwendet. Nun hat TRUMPP[46] nachgewiesen, dass Gummi- und Leimlösungen direkt agglutinierend wirken, so dass bei dieser Trocknungsmethode Stoffe aus dem Papier sehr leicht Pseudoagglutination veranlassen. Ohne Zweifel empfiehlt sich am besten die Aufnahme des Blutes in Kapillarröhrchen, in U-förmig gebogenen oder geraden. Nach der Koagulation lässt sich mit einem Kapillarröhrchen das ausgeschiedene Serum leicht absaugen oder man kann durch Entfernung des Coagulums mit der heißen Nadel das Serum, wenn auch etwas blutkörperchenhaltig, gewinnen und mit demselben die quantitativ bestimmten Verdünnungen anstellen. Für die Laboratoriumsversuche mit künstlichen Immunseris, wo im allgemeinen doch größere Serumquantitäten zur Verfügung stehen, hat sich ganz allgemein die makroskopische Methode eingebürgert, die allenfalls durch die mikroskopische Untersuchung gelegentlich vervollständigt wird.

Die Verwendung lebender Kulturen zur GRUBER-WIDALschen Reaktion verlangt immer frische Herstellung derselben und hat dadurch namentlich außerhalb eingerichteter Laboratorien oder in nicht ganz vertrauten Händen eine gewisse Schwierigkeit und auch Bedenklichkeit zur Folge. Dieser Uebelstand kann nach der Methode NEISSERS durch Verwendung von Formolbazillen verhindert werden. Ferner wird bei allen diesen Methoden das Einstellen der Präparate in den Brutofen verlangt, was auch nicht immer durchführbar ist. Endlich könnte auch durch Entfallen des Mikroskopes die Agglutinationsprobe noch popularisiert werden. Dies trachtet FICKER[18] durch ein »Typhusdiagnosticum« zu erreichen, bei welchem die Garantie der immer gleichbleibenden Agglutinabilität gegeben ist und die Reaktion sich auch bei gewöhnlicher Temperatur im Laufe von Stunden vollzieht. Zu bestimmten Mengen (etwa 1 ccm) des flüssigen Präparates in kleinen Röhrchen wird dieselbe Quantität steigender Serumverdünnung zugesetzt. Die Reaktion besteht in Klärung der opaleszierenden Flüssigkeit und Auftreten wolkiger Niederschläge. I. MAYER[49] und RADZIKOWSKI[50] empfehlen die Anwendung des Präparates. Ich habe mich ebenfalls an einem im Institute hergestellten ähnlichen Präparate von seiner Verwendbarkeit überzeugt.

Bei der Vornahme der Agglutination nach den erst angeführten Me-

thoden wäre demnach noch wiederholend zu erinnern, dass man sich immer an Kontrollpräparaten von der ganz gleichmäßigen Aufschwemmung der Testkultur überzeuge; eine solche ist am besten durch Aufschwemmung junger 12—24stündiger Agarkulturen in Kochsalzlösung zu erreichen; Bouillonkulturen geben nicht so selten Haufenbildung, weshalb von Widal bereits Peptonwasser zur Kultur empfohlen worden ist. Nach Savage[51] wäre beim Typhusbacillus die Bildung von Häufchen in flüssigen Kulturen die Eigenschaft gewisser Rassen, die sich auch im Peptonwasser zeigt, wenn er auch zugiebt, dass Pseudoagglutination unter gewissen Verhältnissen gefördert wird. Fördernd wirkt der Gehalt der Flüssigkeit an feinsten Partikeln nicht nur der Kulturflüssigkeit, sondern auch des reagierenden Serums, z. B. Blutkörperchenschatten oder andere Partikel. Man hat sich ferner zu überzeugen, dass die zur Prüfung verwendete Kultur nicht zu schwer agglutinabel ist, andererseits auch nicht zu leicht agglutiniert wird, dass sie ferner normal beweglich ist (z. B. bei Typhusbazillen). Auch wäre aufmerksam zu machen, dass unter gewissen Verhältnissen Hemmung (vergl. Kap. IV b und c) der Agglutination bei stärkeren Konzentrationen vorkommen kann; das ist der Fall bei längere Zeit konservierten Seris (Eisenberg & Volk, Wassermann, Shiga, Schwoner, Lipstein[52]), aber auch bei ganz frischen (de Waele & Volk[53]); bei künstlich hergestellten hochwertigen Seris kann die mit dem längeren Lagern eintretende Hemmung sich bis auf Verdünnungen von 1 : 100 und selbst noch höher erstrecken.

Litteratur.

[1] Durham, Note on the diagnostic value of the serum of typhoid fever patients. The Lancet, 19. Dec. 1896; Münch. med. Woch., 1898, Nr. 5 und l. c. Abschnitt I und II. — [2] R. Breuer, Zur Widalschen Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1896, S. 322. — [3] Widal, La mensuration du pouvoir agglutinatif chez les typhiques. Soc. biol., Paris 1897, t. 2. — [4] C. Fränkel, Ueber den Wert der Widalschen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 3. — Ders., Weitere Erfahrungen über den Wert u. s. w., Nr. 16. — [5] J. Levy, Beitrag zur Immunisierung mit Typhusbazillen u. s. w. Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 33. — [6] Pfaundler, Eine handliche Methode zur Messung der agglutinativen Fähigkeit des Blutes Kranker. Ebd., 1898, Nr. 21. — [7] G. Epiphanow, Zur Methodik der Widalschen Reaktion. Cit. aus Baumg. Jahresber., 1897, Bd. 13, S. 371. — [8] A. E. Wright, Note on the technique of serum diagnosis of acute specific fevers. Brit. med. Journ., 1897, vol. 1, p. 139. — [9] M. Gruber, Beitrag zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 27. — [10] Fr. Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrbuch, Bd. 8. — [11] Fischer, Welchen Wert hat die Widalsche Reaktion. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 32. — [12] Weitere Beobachtungen über die Widalsche Reaktion bei Abdominaltyphus. Ebd., 1901, Bd. 36. — [13] Ficker, Zur Agglutinationstechnik. Hyg. Rundschau, 1902, S. 1129. — [14] E. Fränkel, Zur Widalschen Serumreaktion. Münch. med. Woch., 1897, S. 367. — [15] W. Welch, Principles underlying the serum diagnosis of typhoid fever etc. Journ. of american med. assoc, 1897, vol. 29, p. 301. — [16] J. Levy & Giesler, Untersuchungen über Typhusserum. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 50, S. 851. — [17] Stern, Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 11 u. 12. — Ders., Ueber die Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Allgem. med. Centralz., 1898, Nr. 48. — [18] Mesnil de Rochemond, Ueber die Gruber-Widalsche Serodiagnostik bei Typhus abdominalis. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 5 u. 10. — [19] v. Oordt, Zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 13. — [20] J. Scheffer, Ueber die Widalsche Serodiagnose. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 11. — [21] Zupnik, Erfahrungen über die Gruber-Widalsche Reaktion und Agglutination bei Typhus abdominalis. Ztschr. f. Heilk., Bd. 22. — [22] Deutsch, »Zur Frage der Agglutininbildung«. Centralbl. f. Bakt., 1900, Nr. 2. — [23] Lorenzo Verney, Ueber die gegenseitige Wirkung aufeinander folgender Immunisierungen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 290 u. 366. — [24] Widal & Sicard, La réaction agglutinante sur les bacilles morts. Bull. de l'Acad. de méd., 29. Sept. 1895; Soc. biol., 30. Jan.

1897. — [25] BORDET, Ann. Pasteur, 1896, p. 208. — [26] H. DURHAM & GRUBER, A theory of active and passive Immunity etc. The Lancet, 1897, vol. 2, p. 910. — [27] WRIGHT & SEMPLE, On the employment of dead bacteria in the serum diagnosis of typhoid and Malta fever. Brit. med. Journ., 1897, vol. 1, p. 1214. — [28] F. R. KLEINE, Ueber Rotz. Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 183. — [29] BRUNS & H. KAYSER, Ueber die Verwertbarkeit des Agglutinationsphänomens u. s. w. Ebd., 1903, Bd. 43, S. 401. — [30] PRÖSCHER, Zur Anstellung der Widalschen Reaktion. Centr. f. Bakt., Bd. 31, S. 400. — [31] KOLLE, Serodiagn. des Typh. abd. D. med. Woch., 1897, Nr. 9. — [32] Ders., Ueb. d. derm. Stand d. Choleradiagn. Klin. Jahrb., Bd. 11. — [33] H. JÄGER, Die spez. Agglutin. der Meningokokken als Hilfsmittel zu ihrer Artbestimmung. Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 240. — [34] KIRSTEIN, Ueber Beeinflussung der Agglutinierbarkeit von Bakterien, insbesondere von Typhusbazillen. Ebd., Bd. 46, S. 229. — [35] LUBOWSKI, Ueber einen atoxischen u. avirul. Diphtheriebacillus u. s. w. Ebd., Bd. 35. — [36] PFUHL, Eine Vereinfachung des Verfahrens zur Serodiagnostik des Typhus. Centralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 21. — [37] DÉLÉPHINE, The technique of serum diagnosis etc. Brit. med. Journ., 1897, vol. 1, p. 967. — [38] BABUCKE, Apparat zur Blutentnahme bei Typhuskranken zur Anstellung der Widalschen Reaktion. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 1092. — [39] WIDAL & SICARD, Sérodiagnose par le sang desséché. Compt. rend. de la soc. d. biol., 1897, p. 20. — [40] FR. PICK, Ueber die Widalsche Serumdiagnose mit Berücksichtigung der Trockenmethode. W. klin. Woch., 1897, Nr. 4. — [40a] RICHARDSOHN, Die Diagnose d. Typhuskult. vermittelst getrockn. Typhusserums. C. f. Bakt., Bd. 21. — [41] W. JOHNSTON, Ueb. d. Gebrauch von getrocknetem Blute f. d. Serumdiagnose. Ebd. S. 523. — Ders., An experiment with the serum reaction etc. New-York. med. Journ., 1897, S. 762. — Ders., Serodiagnosis in typhoid fever. Journ. of americ. med. Assoc., vol. 29. — [42] JOHNSTON & MAC TAGGART, On the difference between serum and blood solutions etc. Montreal med. Journ., 1897, vol. 25. — [43] ELSBERG, The serum diagnosis of typhoid fever. New-York med. Rec., vol. 51, p. 510. — [44] A. GUERARD, The serum diagnosis of typhoid fever. Journ. of amer. med. Assoc., vol. 29. — [45] VIVALDI, La reaction di Widal col sangue essicata. Rif. med., 1898, Nr. 60. — [46] J. THOMAS, Serumdiagnosis of typhoid fever etc. Med. news, vol. 70. — [47] TRUMPP, Die Beziehungen der Agglutination zur Immunität. Arch. f. Hyg., 1898, Bd. 33. — [48] FICKER, Ueber ein Typhusdiagnosticum. Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 45. — [49] I. MEYER, Ueber das Fickersche Typhusdiagnosticum. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 7. — [50] v. ST. RADZIKOWSKI, Ueber das sogen. »Typhusdiagnosticum«. Wiener klin. Woch., 1904, S. 276. — [51] SAVAGE, Journ. of path. and bact., 1901, vol. 7. — [52] EISENBERG & VOLK, WASSERMANN, SHIGA, SCHWONER, LIPSTEIN, s. Abschnitt VI b u. c. — [53] R. VOLK & H. DE WAELE, Ueber Hemmungserscheinungen bei frischen Immunseris. Wiener klin. Woch., 1902.

IV. Agglutination und Immunität.

GRUBER & DURHAM [1] fassten die Agglutinine als bakterienschädigende Schutzstoffe auf und machten dieselben zur Basis ihrer Immunitätstheorie: als identisch mit den spezifischen Antikörpern sei ihre Wirkung von ausschlaggebender Bedeutung für das Zustandekommen der Immunität, indem durch ihre Schädigung der Bakterienhüllen das Protoplasma der Bakterien den Alexinen zugänglich gemacht wird; dieser Prozess ginge innerhalb und außerhalb des Körpers in gleicher Weise vor sich, sobald die Bakterien mit den Agglutininen und Alexinen gleichzeitig zusammengebracht werden; die thermostabilen Agglutinine des auf 60° erhitzten Serums kommen im Tierkörper, der in seinen Flüssigkeiten Alexine enthält, zur Wirksamkeit. Aktive und passive Immunität beruhen in gleicher Weise auf dem Vorhandensein der Agglutinine in den Körpersäften. — Es besteht wohl jetzt kein Zweifel, dass in dieser Auffassung eine völlige Identifizierung der Agglutinine mit den bakteriolytischen Immunkörpern (Ambozeptor) enthalten ist, welche sich im Immunserum der von GRUBER & DURHAM hauptsächlich untersuchten Typhus- und Cholerainfektion neben den Agglutininen gewöhnlich gleichzeitig finden; beide sind thermostabil; da frisches Serum

(Alexin) mit dem inaktiven aber agglutinierenden Serum Bakterienauflösung in der Eprouvette bewirkt, inaktiviertes agglutinierendes Serum auch im Tierkörper seine Schutzkraft entfaltet, so wurde das Agglutinin als der wesentliche Faktor betrachtet; endlich wurde auch das von PFEIFFER & KOLLE immer betonte quantitative Verhältnis zwischen Antikörper und Bakterienmenge auf analoge Verhältnisse bei den Agglutininen übertragen. Aber die Identifizierung beider Erscheinungen war eben nur scheinbar. So erhoben denn auch PFEIFFER & KOLLE[2] bereits in einer Publikation vom August desselben Jahres lebhaften Widerspruch, erklärten das Phänomen als Ausdruck einer durch das Serum ausgeübten Lähmung und gleichzeitigen Entwicklungshemmung (Paralysine), welches aber mit der Bactericidie und der Immunität nichts zu thun habe; sie zeigten, dass ein Immunserum, in welchem Choleravibrionen die Agglutinine vollständig verbraucht hatten, noch immer imstande war, zugesetzte Choleravibrionen im Tierkörper unwirksam zu machen, indem vollkommen typische Vibrionenauflösung in der Peritonealhöhle von Meerschweinchen erfolgte. Es müssen demnach die im Reagenzglas wirkenden agglutinierenden, durch die Einsaat und Wucherung der Vibrionen aber verbrauchten Substanzen von den erst im Tierkörper in Aktion tretenden bakteriolytischen Substanzen verschieden sein. GRUBER widerspricht dem Versuche, DIEUDONNÉ[3] bestätigt denselben. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Verschiedenheit der Resultate in Verschiedenheiten der Sera liegt und diese Differenzen wären beweisend für die Trennung der beiden Körper. PFEIFFER & KOLLE verweisen bereits darauf, dass Bakterienauflösung und Kügelchenbildung zustande kommt ohne jegliche Häufchenbildung: Taubenserum auf Choleravibrionen. Sie fanden ferner, dass nach Schwinden des Agglutinationsvermögens die bakteriolytischen Substanzen noch immer vorhanden sein können: bei Menschen, welchen subkutan Choleravibrionen injiziert worden waren (KOLLE), findet sich die zunächst vorhandene Agglutinationskraft des Serums nach mehreren Monaten geschwunden, trotzdem die spezifischen bakteriolytischen Immunkörper noch vorhanden sind: 30-, ja 100fach geringere Dosen als vom Normalserum bewirken Vibrionenauflösung. Dies sind zum Teile bereits die Argumente, die auch in der Folge gegen die Bedeutung der Agglutinine als antiinfektiöse Immunkörper vorgebracht wurden. BORDET hatte bereits ursprünglich (1896) die Agglomeration von den Schutzwirkungen des Serums getrennt.

Wie aus dem früheren zu entnehmen ist, besteht allerdings ein gewisser Parallelismus zwischen den Agglutininen und den bactericiden Antikörpern: sie finden sich im selben Immunserum, sie treten annähernd gleichzeitig auf; so haben PFEIFFER & KOLLE das Auftreten der Bakteriolysine, STERN bei Typhusrekonvaleszenten konstatiert und ihren Nachweis zur Diagnose empfohlen. STERN & KORTE[4] haben dies jüngst wieder aufgegriffen und zahlreiche Untersuchungen an Kranken angestellt. Die beiden Substanzen werden auch anscheinend in denselben Organen, namentlich Milz gebildet, treten gemeinhin im Blute in der größten Menge auf, halten sich in demselben verschieden lange Zeit und nehmen wieder ab, respective verschwinden. Beide Substanzen werden endlich von den Bakterienkörpern aufgenommen, absorbiert, worauf BORDET besonders hinweist. Der Parallelismus ist aber sehr häufig kein vollkommener; in der Menge, in der Dauer ihres Nachweises u. s. w. bestehen jeweilig im selben Serum große Differenzen. Von den früheren Beobachtern war häufig eine gewisse Schä-

digung der Bakterien durch das Immunserum angenommen worden und wurde das eigentümliche flockige oder Sedimentwachstum als Entwicklungshemmung mit Abnahme der Virulenz in Verbindung gebracht. METSCHNIKOFF machte auf die technischen Fehler aufmerksam und zahlreiche Autoren betonen die Erhaltung der Virulenz auch unter diesen Umständen (BORDET), F. MESNIL[5] für den Schweinerotlauf, GHEORGHIEVSKI[6] bei Pyocyaneus, ISSAEFF (l. c.), PANE[7] für Pneumokokken, sowie spätere Autoren bestätigen, dass agglutinierte Bakterien von ihrer Virulenz nichts eingebüßt haben (SALIMBENI). TRUMPP[8] versuchte zwar die Hypothese GRUBERS zu stützen, indem er bei vergleichenden Versuchen in Vibrionenaufschwemmungen, welchen auf 60° erhitztes agglutinierendes Serum, nach einer Stunde frisches Normalserum zugesetzt war, größere Bakterieidie fand als in den unbeeinflussten, auch mit dem frischen Serum normaler Tiere versetzten Kulturen; er schließt daraus, dass die Agglutinine auch außerhalb des Körpers auf Bakterien schädigend einwirken, so dass die Alexinwirkung kräftiger zustande kommt. Die Versuche sind nicht beweisend, da der bakteriolytische Immunkörper daneben vorhanden war, außerdem auch die Agglutination für sich zu einer Keimverminderung auf den Platten führt. GENGOU[9] wies nach, dass die Verminderung ausschließlich von der Agglutination herrührt, indem der Abfall der Kolonieenmenge sofort nach der Einwirkung des agglutinierenden Serums eintritt und im Verlaufe der nächsten fünf Stunden bereits wieder Vermehrung statthat. Endlich sieht man ja unter dem Mikroskope das Weiterwachsen der agglutinierten Haufen. Als Differenz zwischen den Agglutininen und baktericiden Substanzen wurde nicht selten die Thatsache hervorgehoben, dass ein Serum durch Erwärmen auf 55° durch 1/2 Stunde seine baktericide Kraft verliere, während die Agglutinine erhalten blieben (TRUMPP[8], FÖRSTER[10]). Es ist wohl nicht notwendig hervorzuheben, dass dieser Einwurf nicht stichhaltig ist, denn es sind beide Substanzen, das Agglutinin und der bakteriolytische Ambozeptor thermostabil, welcher erst unter Einfluss des Komplementes (Alexin) zur Aktion kommt; durch das Erhitzen wird nur das Alexin zerstört. Die beiden Körper könnten nach WASSERMANNS theoretischen Ueberlegungen immerhin innig verbunden sein, einen Körper bilden — mit einer gemeinsamen haptophoren Gruppe; die Wirkung des Ambozeptors kommt aber ohne Komplement nicht zustande, er könnte sozusagen latent vorhanden sein; wir werden hören, dass WASSERMANN[11] diese Annahme selbst ablehnt.

WIDAL & SICARD[12] schließen jede Beziehung zwischen Agglutination und dem PFEIFFERschen Phänomen aus, weil letzteres ein vitaler Vorgang sei, während das GRUBERsche auch bei abgetöteten Bakterien in derselben Weise auftritt. Unter Beziehung auf die eben erwähnte theoretische Möglichkeit werden auch diese Thatsachen nicht unvereinbar sein. Während WIDAL[13] von allem Anfange an eine Beziehung der Agglutination zur Immunität ausschloss (signe d'infection), wollte P. COURMONT[14] auf das Verhalten der Agglutinine, ihr Steigen, die erreichte Höhe u. s. w. eine Art Seroprognostik gründen, indem er die Agglutinationskraft des Blutserums als parallel mit der Abwehrfähigkeit des Organismus einhergehend annahm. Auch GOLDBERG[15] hält ein Anwachsen der Agglutinationsfähigkeit des Blutserums für ein Merkmal des erfolgreichen Selbstschutzes und TROUSSAINT[16] erkennt namentlich in der Agglutination des eigenen Typhusstammes (weil diese in tödlichen Fällen oft fehle) ein Zeichen einer Verteidigung des Organismus

und sieht darin Aussicht auf Heilung. DEUTSCH[17] nimmt an, dass stark agglutinierende Sera gleichzeitig auch immer schützen; aber es gäbe auch wenig agglutinierende Sera, die doch Antikörper in beträchtlicher Menge enthalten, so dass die Identität nicht aufrechterhalten werden kann; dennoch meint DEUTSCH, dass die Agglutinine als Basis der immunisatorischen Kraft betrachtet werden könnten, indem sie letztere in der Mehrzahl der Fälle, wenn auch nicht immer, begleiten. Unter bestimmten Verhältnissen könnte das zutreffen; so betrachtet KOCH[18] und seine Mitarbeiter bei der Behandlung der Tuberkulose mit Tuberkelpräparaten das Auftreten und den Anstieg der Agglutinine im Blutserum der Patienten als einen Index für die Erwerbung einer Immunität, indem die Annahme gemacht wird, dass, wie die agglutinogenen Teile des Präparates die Reaktion auslösen, dies auch für die immunisierenden Stoffe der Fall wäre; das bedeutet jedoch keine Identität.

PFEIFFER & KOLLE haben bereits für Typhusrekonvaleszenten nachgewiesen, dass bei Fehlen der Agglutinationsfähigkeit deutlich die immunisierende Kraft des Serums vorhanden sein kann; ebenso ACHARD[19], LEVY[20], FÖRSTER[10], EVANS[21], JÜRGENS[22], STERN & KORTE[4]. CASTELLANI für Dysenterie. ACHARD zeigte, dass Meerschweinchen, ob sie mit agglutinierendem oder nicht mehr agglutinierendem Typhuskrankenserum geimpft werden, die Typhusinfektion gegenüber Kontrolltieren überstehen. FÖRSTER[10] fand bei baktericiden Versuchen mittels der Kultur, dass bei einem Gehalte an Agglutininen von ca. 2000 das eine Mal die Bakteriçidie 98,2 %, das andere Mal 69,8 % und bei einer Baktericidie von ca. 100 % die Agglutinine nur 300, bei Nichttyphösen mit $A_2 = 20$ oder weniger die baktericide Wirkung dieselbe war. LAMING EVANS[21] fand bei Typhusrekonvaleszenten aus der südafrikanischen Armee bei Agglutination von 1:500 einen Schutzwert von 5 Einheiten, andererseits bei Agglutination von 1 : 20 einen Schutzwert von 500000 Einheiten. JÜRGENS[22] fand z. B. bei einem Typhuskranken im Serum vom 43. Krankheitstage einen Schutzwert von 0,002, bedeutend höher als am 25. Krankheitstage (0,006), während die Agglutination von 2000 auf 600 gefallen war. Sehr bemerkenswert ist in den Fällen JÜRGENS auch die Beobachtung, dass trotz hoher Agglutination des Serums auf Paratyphus (allerdings Mitagglutinin) kein Schutzwert für Paratyphus vorhanden war. Beim Typhus ist man von klinischer Seite dermalen bereits ganz überzeugt, dass Vorhandensein und Höhe der Agglutination mit einer eintretenden Immunisierung, respective mit dem Verlaufe der Krankheit nichts zu thun haben, wie es WIDAL & SICARD[23] seinerzeit entwickelten. Es besteht auch bei anderen Infektionen häufig keinerlei Kongruenz zwischen der Höhe des Agglutinins und dem Schutzwerte (WASSERMANN[11] für Hogcholera, ARONSON[24] für Streptokokken, NEUFELD[25] für Pneumokokken). Sehr ausgesprochen ist dieser Gegensatz beim Enteritisimmunserum, bei dem FISCHER[26] neben hohem Agglutinationswerte gar keinen Schutzwert fand und beim Pseudodysenterieserum vom Schafe, an dem CASTELLANI[27] dasselbe gegensätzliche Verhalten konstatierte. LÖWIT & SCHWARZ[28] erbrachten für ein analoges Verhalten im Normalserum einen Beweis in den Eigenschaften des Phosphatplasmas, in dem die Bakteriçidie aufgehoben ist, während die Agglutinine erhalten sind. Die Dauerhaftigkeit, Beständigkeit der beiden Substanzen ist ebenfalls verschieden; so fand MERTENS[29] bei der Untersuchung älterer Sera PFEIFFERS, dass der Gehalt an Agglutininen

rascher abnimmt, als an Schutzkörpern; das könnte auch auf Agglutinoïdbildung beruhen.

LANDSTEINER[30], Schüler GRUBERS, hat aus der von GRUBER konstatierten Thatsache, dass auch die Immunisierung mittelst wenig oder kaum virulenten Kulturen zur Produktion spezifisch wirkender Stoffe führt, bereits den generellen Schluss gezogen, dass der Organismus überhaupt auf die Einführung bestimmter Stoffe mit der Bildung anderer Körper als Reaktion antworte, und wurde dadurch dazu veranlasst, die Eigenschaft des Serums nach Einbringung von Blutkörperchen, Spermatozoën zu verfolgen.

Bei dem so komplexen Bau des Bakterienkörpers, der so verschiedene Substanzen enthält, werden sich entsprechend den verschiedenen antigenen Stoffen verschiedene Antikörper entwickeln; werden die Substanzen vorher verändert, zerstört, so sind dann die Unterschiede in den Immunprodukten deutlicher. So erhält man bei Immunisierung mit bei 65° abgetöteten Typhusbazillen oder Choleravibrionen ein stark agglutinierendes Serum mit einem geringen Gehalt an baktericiden Immunkörpern, bei der Immunisierung mit lebenden Bakterien relativ weniger Agglutination aber starke Baktericidie (F. KASTEN[31]). Wir beobachteten auch bei den mit bei 65° C abgetöteten Typhusbazillen immunisierten Pferden bei hoher Agglutination (1:40000 — 1:50000) einen geringen Gehalt an bakteriolytischen Immunkörpern. Bei der Resorption vom Darme her scheinen die Bakterienrezeptoren für den bakteriolytischen Ambozeptor zerstört zu werden; so erzielten FRÄNKEL & OTTO[32] durch Füttern von Typhuskulturen bei Hunden ein agglutinierendes Serum, dessen immunisierende Eigenschaft außerordentlich gering war; unter 15 Versuchen war nur 3mal ein Schutzwert nachweisbar, ja in 3 Versuchen ging das Serumtier ein, während die Kontrolltiere am Leben blieben. Im Gegensatze dazu enthält bei intraperitonealer Infektion von Typhusbazillen das Serum auch beim Hunde konstant einen Schutzwert. Demnach gelingt es bei Hunden je nach dem Orte der Bakterieneinverleibung zwei Sera von sicher verschiedenen Eigenschaften zu gewinnen, ein ausschließlich agglutinierendes und ein gleichzeitig baktericides. SCHWARZ und FRIEDBERGER konnten diese Resultate FRÄNKEL & OTTOS allerdings nicht bestätigen; siehe FRIEDBERGER d. Handb., Bd. IV.

Auch eine primäre Verschiedenheit der antigenen Körper des Bakteriums kann zu verschiedenen Eigenschaften des Immunserums und der Immunität führen; in dieser Richtung machte GENGOU[9] bei seinen Untersuchungen über die Beziehungen der Agglutinine und der Lysine beim Milzbrand eine sehr anschauliche Beobachtung. Er immunisierte 2 Hunde, den einen mit virulentem Milzbrand, den anderen mit dem abgeschwächten des I. Vaccin Pasteurs. Das Serum des ersteren agglutinierte virulente Milzbrandbazillen nicht, sondern nur die abgeschwächten (1:50), der zweite Hund lieferte ein agglutinierendes Serum, sogar in beträchtlicher Höhe (1:800). Die Immunität der beiden Hunde verhält sich gerade umgekehrt, indem die des ersten Hundes eine viel höhere war als die des zweiten. Ferner kann die Verschiedenheit der Rezeptoren bei den verschiedenen Tieren sowohl in Zahl als wohl auch der Art nach Verschiedenheiten in der Menge der Agglutinine und der bakteriolytischen Immunkörper bedingen. So untersuchte GEORGHIEWSKY[6] ein Immunserum gegen Bacillus pyocyaneus von Ziegen, Kaninchen und Meerschweinchen. Das Ziegenserum agglutinierte 1:10000, das vom Kaninchen 1:2000—1:4000, das des Meerschweinchens 1:200—1:600.

Trotz des hohen Agglutinationswertes des Ziegenserums fand sich ein beträchtlich geringerer Schutzwert gegenüber dem Kaninchenserum, dessen Wert gleich war mit dem an Agglutininen noch schwächeren Meerschweinchenserum. Die Agglutination verläuft eben nicht parallel mit dem Schutzwert des Serums. Am schärfsten tritt die thatsächliche Verschiedenheit hervor in jenen Fällen, wo der Nachweis gelingt, dass dem Immunserum überhaupt nur die eine der beiden Eigenschaften zukommt, natürlich bei solchen Infektionen, wo sonst Agglutinine und baktericide Substanzen vorkommen. Hierher wäre zu zählen die Beobachtung WIDAL & NOBÉCOURT[33]; sie immunisierten Mäuse mit dem Urin von Typhuskranken; von 33 so behandelten Mäusen blieben 17 gegen eine sicher tödliche Dosis von Typhusbazillen am Leben, keines der Tiere zeigte jedoch eine Agglutinationsfähigkeit seines Blutserums. Sehr klar tritt ferner der Unterschied zwischen agglutinierenden und baktericiden Substanzen hervor, wenn nur agglutinogene Substanzen, Derivate der Bakterienkörpersubstanzen einverleibt werden. So konnten BRIEGER & SCHÜTZE[34] und bei einem später noch anzuführenden Versuche BRIEGER & MAYER[35] bei der Immunisierung von Kaninchen mit einer aus Typhusbazillen gewonnenen Substanz ein stark agglutinierendes Serum erzielen, dessen baktericide Kraft gar nicht gegen die eines Normalserums erhöht war. In noch anderer Weise erbrachte WASSERMANN[11] den Beweis für die Verschiedenheit der Agglutinine vom bakteriolytischen Ambozeptor. Er fällte aus Pyocyaneusfiltraten durch ein Immunserum die mit den agglutinablen und agglutinogenen Substanzen sehr nahe verwandten präzipitablen Stoffe aus. Das Präzipitat wurde abzentrifugiert, die klare Flüssigkeit wird einem Kaninchen intravenös injiziert. Einem anderen Kaninchen wird das originäre Pyocyaneusfiltrat (enthält unter anderen auch die präzipitablen und agglutinogenen Stoffe) intravenös injiziert. Das Serum beider Tiere agglutinierte vor der Injektion 1:20 Pyocyaneusbazillen nicht. Nach 8 Tagen wird das Serum beider Tiere auf den Agglutinationstiter und den baktericiden Schutzwert geprüft. Das Serum des ersten Tieres zeigt in der Verdünnung von 1:20 unvollständige Agglutination und gewährt Schutz in der Menge von 0,1 ccm gegen eine halbe Oese Kultur; es ist also eine kaum bemerkbare Agglutinationskraft vorhanden. Das Serum des zweiten Tieres schützte ebenfalls in der Menge von 0,1 ccm gegen eine halbe Oese Kultur, agglutiniert aber in der Verdünnung 1:100 Pyocyaneusbazillen vollständig. Damit erscheint durch einen Versuch, der auf der Verschiedenheit der agglutinogenen und der toxischen Substanzen der Bakterien aufgebaut ist, die Verschiedenheit von Agglutinin und bakteriolytischem Immunkörper dargethan. Auf dem hygienischen Kongresse in Brüssel 1903 hat übrigens GRUBER[36] selbst zugegeben, dass diejenigen recht haben, »welche die Agglutinine als von den bei der Lyse beteiligten Antikörpern verschieden erklären«.

Nur unter besonderen Verhältnissen wird der Agglutination und der Immobilisierung stark beweglicher Bakterien ein förderlicher Einfluss in der Abwehr einer Infektion, in der Zerstörung von Bakterien zugemessen werden können. BESREDKA[37] hat beobachtet, dass von normalem Serum agglutinierte Typhusbazillen von Meerschweinchen in Mengen ertragen wurden, welche nicht agglutiniert sicher töteten, und zwar verhielt sich die Widerstandsfähigkeit der Meerschweinchen direkt proportional zur Höhe der Agglutination, indem eine frisch bereitete Mischung von Typhusbazillen und normalem Serum (Ochsenserum) die Tiere an der Infektion zugrunde gehen ließ. Ließ er das Meerschweinchenserum

ußerhalb des Organismus so lange einwirken, bis Agglutination eintrat, o blieben die Tiere im allgemeinen am Leben. Die agglutinierten 'yphusbazillen werden leichter von Phagocyten aufgenommen und daher ı größeren Dosen ertragen. Es töten aber auch die agglutinierten 'yphusbazillen jedenfalls das Meerschweinchen, wenn man die Phagoytose behindert, nach VERNAY[40] überhaupt. Also auch diese Resultate on BESREDKA können nicht für eine besondere Bedeutung der Agglunation bei der Immunität sprechen und ist dieselbe, wenn überıaupt, als eine »untergeordnete oder accidentelle« zu bezeichıen, in welcher Form METSCHNIKOFF[38] sein Urteil zusammenfasst.

Endlich gibt es auch Anhaltspunkte dafür, dass bezüglich des Entstehens der Schutzkörper und der Agglutinine sowie ihrer chemischen Natur nach weitgehende Unterschiede bestehen. Ohne auf die Frage der Bedeutung der Leukocyten für die Entstehung der bakteriolytischen Substanzen einzugehen (vergl. d. Handbuch, Bd. IV, FRIEDBERGER), sei nur angeführt, dass die französische Schule (GENGOU[39], SALIMBENI[41], METSCHNIKOFF) jede Beziehung der Agglutinine zu den Leukocyten in Abrede stellt, entgegen der von GRUBER entwickelten Annahme. Der von GENGOU ferner hervorgehobene Unterschied, dass die baktericiden Substanzen erst durch wiederholte Behandlung eines Tieres hervorgerufen werden können, während Agglutinin auf eine einzige Injektion hin in großer Menge entsteht, ist hinfällig geworden, seit auch für die ersteren dieselbe Thatsache festgestellt ist; PFEIFFER[42] empfiehlt sogar diese Methode für die Erzeugung kräftiger und spezifischer Immunkörper. Ein wesentlicher Unterschied beider Substanzen liegt auch darin, dass PFEIFFER, der für den Immunkörper eine Fermentnatur annimmt, konstatiert hat, dass derselbe bei der Bakteriolyse wieder frei wird, während die Agglutinine verbraucht werden und in die Bildung eines neuen Körpers eintreten.

Endlich wäre noch anzuführen, dass eine Beziehung zur Immunität auch dadurch ausgeschlossen erscheint, dass gar kein Anhaltspunkt dafür besteht, dass Agglutination auch im Organismus stattfindet; SALIMBENI[41] konnte in eigens darauf gerichteten Versuchen eine solche nicht finden, und BAILS[43] inagglutinable Typhusbazillen der Meerschweinchen-Peritonealexsudate sind ein Beleg hierfür; dagegen verlieren die Angaben SAWTSCHENKOS[44] über agglutinierte Spirochäten in der Milz bei Recurrens an Bedeutung, da diese Mikroben überhaupt die Neigung besitzen sich zu Bündeln zu vereinigen.

V. Normal- und Immunagglutinine.

Vorkommen, Verbreitung, Entstehung, Ausscheidung und Vererbung.

Alle neueren Untersuchungen stimmen mehr weniger darin überein, lass wir die Agglutinine als eine dritte Art von Antikörpern zu berachten haben, die aber nicht wie die Antitoxine und die bakteriolyischen Immunkörpern mit den pathogenen Bakterienprodukten und oxischen Bakterienleibesbestandteilen Beziehung haben, sondern mit den Bakterienkörpersubstanzen, dem mehr weniger körperfremden Eiweiß. Bei jeder Blut- oder Gewebsinfektion werden mit dem Zugrundegehen ler Bakterien, beim Freiwerden giftiger Bestandteile auch bakterielle Eiweißkörper zur Resorption gelangen; dasselbe wird auch bei der Reorption pathogener oder nicht pathogener, ins Gewebe verschleppter

Bakterien der Fall sein; damit steht auch in Uebereinstimmung, dass die Injektion und Resorption abgetöteter Bakterien — wie es bereits WIDAL, DURHAM erkannten — sowie die Resorption gelöster Eiweißsubstanzen aus Bakterienkulturen zur Bildung von Agglutininen führt.

MALVOZ[45] hat angenommen, dass die Agglutinine in den Kulturen gebildet werden und als solche auch im Tierkörper entstehen. Er begründet diese Annahme mit der Beobachtung, dass alte filtrierte Milzbrandbouillonkulturen imstande sind, Milzbrandbazillen zu agglutinieren. Diese Theorie ist nahe verwandt zu der von EMMERICH & LÖW[46] vertretenen, wonach die Pyocyanase Agglutination hervorrufe, da die Agglutinine bakteriolytische, von den Bakterien gebildete Enzyme wären. KLIMOFF[46a], P. MÜLLER[55] haben dargethan, dass die auf der Wirkung eines proteolystischen Ferments beruhende Veränderung der Typhusbazillen nichts mit echter Agglutination zu thun hat. Außer von diesen Autoren wird von niemandem die Anschauung vertreten, dass die Agglutinine von den Bakterien abstammen würden. Auch GRUBER, der die Annahme machte, dass die Agglutinine nur von den Bakterien abstammen könnten, hatte dabei Intervention des tierischen Organismus im Auge.

Ganz allgemein wird dermalen auch für die Agglutinine ein ähnlicher Ursprung wie für alle anderen Immunprodukte in der Vorstellung von EHRLICHS Seitenkettentheorie angenommen. Danach sind dieselben als abgestoßene Zellrezeptoren zu betrachten, welche auch sonst im Stoffwechsel eine uns allerdings noch unbekannte Funktion ausüben. Wir werden bei der Besprechung der Normalagglutinine noch Anhaltspunkte dafür gewinnen, dass auch Normalagglutinine einen mehr spezifischen, nämlich direkt bakteriellen Ursprung wahrscheinlich erscheinen lassen. EHRLICH (VIII. Bd. der Spec. Path. u. Ther., herausg. von NOTHNAGEL, 1901) fasst die Agglutinine als Rezeptoren II. Ordnung mit einer haptophoren und einer den Gerinnungsvorgang auslösenden zymophoren Gruppe (agglutinophoren der Autoren) auf. EISENBERG & VOLK[72], WASSERMANN[11], jüngst auch KIRSTEIN konnten diese Vorstellung zweier wirksamer Gruppen bestätigen, während BAIL[43] dem Agglutinin die Konstitution eines Rezeptors III. Ordnung, nach Art des Zwischenkörpers und Komplementes zuweist. Ohne an dieser Stelle näher auf die Natur der Agglutinine einzugehen, so sei angeführt, dass dieselben wie die Präzipitine als Eiweißstoffe zu betrachten sind, die den Globulinen zugehören; sie besitzen eine starke Beziehung zu den Bakterienkörpern und werden von letzteren electiv aus einer Flüssigkeit absorbiert. Sie entstehen bei den verschiedensten Immunisierungen, auch bei und nach menschlichen Erkrankungen, wie Typhus, Cholera, Pest, Dysenterie, Pneumo- und Streptococcie u. s. w. Es hat sich auch herausgestellt, dass die prinzipielle Ausnahmestellung, welche GRUBER & DURHAM sowie auch seinerzeit KRAUS[47] den exquisit toxischen Bakterienerkrankungen zuwies, da das antitoxische Serum bei Diphtherie und Tetanus keine Agglutination der betreffenden Bakterien ergab, nicht stichhaltig sei. Es schien hier eine prinzipielle Unterscheidung zwischen Bakterien vorzuliegen, welche mit der Immunität in Beziehung gebracht wurde. Die Untersuchungen der folgenden Jahre haben aber gezeigt, dass Diphtherie- und Tetanusbazillen unter entsprechenden Versuchsbedingungen Agglutinine liefern, und auch andere Mikroorganismen, von denen GRUBER & DURHAM die Agglutination nicht kannten, wie Tuberkelbazillen, Hefezellen.

Man kann ganz allgemein sagen, dass alle Bakterien im Tierkörper zur Entwicklung von Agglutininen führen; sie brauchen auch nicht

pathogen zu sein. DURHAM[48] hat bereits Agglutinine gegen B. megatherium gefunden, ebenso GRUBER[49]. C. STERNBERG[50] zeigte, dass die BOASschen Milchsäurebazillen, subkutan injiziert, im Meerschweinchenkörper Agglutinine veranlassen, VINCENT[51] hat dasselbe für den Bacillus mesentericus fuscus erwiesen. Allerdings existieren für B. megatherium und B. mesentericus gleichzeitig auch Angaben (VINCENT) über die Erzeugung pathogener Rassen und STERNBERGS Meerschweinchen zeigten leichte Infiltrate. Bedingung für das Entstehen von Agglutininen ist die Resorption bakterieller Substanzen von den Geweben her ohne Veränderungen durch die Verdauungssäfte und zwar speziell des Magensaftes, ferner eine gewisse unbestimmt lange Inkubationszeit. Ob noch ein maßgebender Faktor im tierischen Organismus anzunehmen ist, ist nicht erwiesen, doch wäre zu erinnern, dass bei herabgekommenen Tieren, bei schweren Erkrankungen (akuten Infektionen), bei schweren Schädigungen der künstlichen Immunisierung es nicht oder nur mangelhaft zur Bildung von Agglutininen kommt. SAGASSER & POSSELT[52] sahen bei einer mageren, herabgekommenen Ziege infolge subkutaner Injektion von inaktivierten Typhusbazillen nur den Agglutinationswert von 1:95, während doch sonst ganz allgemein Werte von mehreren Tausend gewöhnlich sind. WIDAL & SICARD, MANN[53], GOLDBERG[15] sahen bei tödlichen Infektionen ebenso wie bei tödlichem Tetanus keine Agglutinine, nur OSTRIANINE[54] will bei milzbrandinfizierten und kranken Kaninchen Agglutination des Blutserums beobachtet haben. Bei durch die Immunisierung mit Pest- Dysenteriebazillen marastisch gewordenen kleinen Versuchstieren wurden keine Agglutinine gefunden. P. MÜLLER[55] hat übrigens beobachtet, dass äußere Einflüsse, z. B. der des Hungerns, auf die Produktion von Agglutininen nicht gleichartig sind; das Agglutinationsvermögen wurde bei Typhus- und Pyocyanbazillen vermehrt, bei Dysenteriebazillen, Vibrio Metschnikoff und Proteus herabgesetzt.

Wenn auch, wie wir früher anführten, die Agglutinine als Reaktionsprodukte auf Bakterienkörpersubstanzen zu betrachten sind, und wir die Anschauung aussprechen, dass im allgemeinen für alle Bakterien Agglutinine bestehen, so ergeben sich doch bei den einzelnen Bakterien große Unterschiede in der Höhe der Agglutinationskraft und ihrer Intensität, Unterschiede, die allem Anschein nach weniger in den Verschiedenheiten der Sera ihren Grund haben, als in einer verschiedenen Empfindlichkeit der einzelnen Mikroorganismen für die Agglutinine; das erhellt auch aus dem Umstande, dass bei den gut agglutinirbaren Bakterien durch sehr geringe Mengen wirksame Agglutinine hervorgerufen werden. NICOLLE & TRENELL[56] haben bereits ausgeführt, dass man nach der Agglutinabilität dreierlei Gruppen unter den Bakterien unterscheiden könne: solche mit guten agglutinativen Eigenschaften, solche mit geringerer und oft sehr schwankender Sensibilität und endlich drittens solche, die so wenig empfindlich sind, dass sie fast refraktär erscheinen. Wie so oft bieten sich auch hier die feinsten Uebergänge zwischen den einzelnen Gruppen. Zu den gut agglutinablen der I. Gruppe wären zu zählen: Typhusbazillen, verschiedene Rassen des B. coli und nahestehende Formen wie Psittakose, Dysenterie, B. enteritidis u. s. w., die Choleravibrionen und ihre Verwandten, Pyocyaneus, Proteus, Rotz, Pest; die 2. Gruppe würde eingeleitet sein, mit Diphtheriebazillen, Milzbrand, B. tetani, septique, Tuberkelbazillen, B. influenzae, Meningococcus, B. Chauvoei, Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken u.s.w., Soor und Hefen, zur 3. Gruppe gehörig

wären der Friedländersche Pneumoniebacillus, Sklerombacillus, B. mucosus zu zählen. Bei der ersten Gruppe kennen wir die Agglutination beim kranken oder rekonvaleszierten Menschen, bei der 2. zumeist nur bei künstlich erzeugten Seris, seltener auch beim infizierten Menschen oder Tier und dann nur in meist geringer Menge, bei der 3. sind auch künstlich keine nennenswerten Agglutininmengen zu erzielen.

Bei der nun folgenden Besprechung der allgemeinen Verhältnisse über Vorkommen, Entstehung, Verbreitung und Ausscheidung u. s. w. der Agglutinine wollen wir gemeinsam sowohl die experimentell erhobenen als auch die bei menschlichen Erkrankungen speziell bei Typhus zahlreich beobachteten Thatsachen benützen.

Normalagglutinine.

Bereits GRUBER & DURHAM und ihr erster Schüler GRÜNBAUM kannten die Agglutinationskraft des normalen Blutserums von Menschen und Tieren auf verschiedene Bakterien. So agglutiniert das normale menschliche Serum häufig Bacterium coli, Pyocyaneus, Staphylokokken, Vibrio Danubicus, Mäusetyphus, Typhusbazillen, andere Bakterien, wie Cholera, Streptokokken, Bacterium Friedländer gar nicht (KRAUS & LÖW[47]), während POSSELT & SAGASSER[52] bei normalen Menschenseris außer für Typhus und Coli auch Agglutination für Choleravibrionen und Dysenteriebazillen fanden. Während Typhus selten mehr als 1:30 eines normalen menschlichen Serums agglutiniert wird, wird vielfach Bacterium coli noch in 50facher Verdünnung agglutiniert und Staphylokokken in einigen Stunden noch in 100facher Verdünnung; nach KOLLE & OTTO[58] aber nur im konzentriertem Serum; der Bodensatz, der sich bei Verdünnungen entwickelt, ist nach letzteren Autoren keine echte Agglutination, da er sich beim Aufschütteln als Emulsion auflöst. Auch Tiersera agglutinieren sehr häufig verschiedene Bakterien.

Es agglutiniert Pferdeserum nach KRAUS & LÖW Typhus, Coli, Vibrio Danubicus, Metschnikoff, Mäusetyphus, Staphylokokken, Milzbrand, Pyocyaneus, nicht agglutiniert werden: Choleravibrionen (nach KOLLE[59] jedoch auch bei 1 : 40, BORDET) und Pestbazillen, nach HETSCH & LENTZ[60] werden choleraähnliche Vibrionen noch bei 1 : 100 — 1 : 200 agglutiniert. Kaninchenserum agglutiniert bei der Mehrzahl der Beobachter Coli durchwegs, andere Mikroorganismen wie Typhus, Pyocyaneus, Mäusetyphus, Vibrio Danubicus nur ausnahmsweise, nach KOLLE & OTTO auch Staphylokokken. NICOLLE & TRENELL[56] haben im Serum normaler Kaninchen niemals Agglutination beobachtet, während GOLDBERG[15], LÖWIT & SCHWARZ[28], POSSELT & SAGASSER[52] Agglutination auf Typhusbazillen, Vibrio Cholerae und Vibrio Metschnikoff im Normalserum von Kaninchen niemals vermisst haben. Auch im Normalserum der Katze, von Hunden, Gänsen, Enten, Hühnern (GENGOU[9]) wurden Agglutinine gegen diese drei Mikrobenarten häufig gefunden (LÖWIT & SCHWARZ[28]). Das Meerschweinchenserum zeigt kein so konstantes Verhalten gegen Coli und Typhus, wohl aber gegen Milzbrand, 1 : 40 (GENGOU).

Es bestehen im Vorkommen normaler Agglutinine demnach große Differenzen, nicht nur bei den verschiedenen Tieren, sondern auch bei Individuen derselben Art, indem das eine Tier ein Serum besitzt, das verschiedene Mikroorganismen agglutiniert, während das Serum anderer Individuen dieselben Mikroorganismen unbeeinflusst lässt, z. B. fand KRAUS[47] unter sechs untersuchten Ratten eine, deren Blutserum typische

eaktion auf Streptokokken gab, sogar noch 1:20. Die Höhe dieser ormalagglutination ist sehr schwankend; GENGOU[9] fand für Milzbrand ei Ratten, Kindern und Neugeborenen 1:20, Pferden 1:30, Ziegen und Meerschweinchen 1:40, Ochsen 1:20, Hunden 1:100, Milzbrand des I. Vaccins wird in noch höherem Maße agglutiniert, vom menschlichen Serum 1:250—350 (LAMBOTTE & MARÉCHAL) auch 1:500. Für Choleravibrionen fand KOLLE Agglutination durch das Serum von Kaninchen 1:20, Esel 1:25, Pferd 1:40, Ziege 1:50; für Dysenteriebazillen fand LENTZ[62] im Normalziegenserum 1:50. Sehr verbreitet sowohl beim Menschen und bei Tieren scheint die Agglutinationsfähigkeit auf Bacterium coli zu sein (KÖHLER & SCHEFFLER[63]), wenn auch häufig nur 1:30 oder darunter, so doch auch 1:50 (KRAUS), 1:100 (JATTA[64]). Bemerkenswert hohe Werte $A_2=200$ und darüber wurden im normalen Pferdeserum gegenüber Rotzbazillen und einzelnen choleraähnlichen Vibrionen gefunden. Relativ hohe Werte für Coli wurden in den zahlreichen Untersuchungen bei Typhuskranken gefunden, die man ebenso wie die Agglutinine eventuell auch anderer Bakterien als »normale« betrachtete. Wir werden hören, dass diese Auffassung nicht immer zutrifft, immerhin kann es der Fall sein.

Für manche Mikroben scheint normale Agglutination des menschlichen Serums zu fehlen. Es wird ziemlich übereinstimmend angegeben für Pest, Diphtheriebazillen, Tetanusbazillen (Pferd) und andere.

Eine Erklärung für die mannigfaltigen Unterschiede lässt sich begreiflicherweise nicht geben; doch erscheint die Thatsache sehr beachtenswert, dass das normale Serum von Föten (G. MÜLLER[65]) und von Neugeborenen viel seltener und in viel geringerem Grade Agglutinine besitzt. GRÜNBAUM konnte diesen Unterschied zwischen mütterlichem und kindlichem Serum bereits nachweisen. Es hat daher eine gewisse Berechtigung, dass die bei Kindern unter sieben Jahren im allgemeinen schwächere Agglutinationskraft des Blutes auf pathogene Bakterien z. B bei Typhuserkrankungen mehr Bedeutung besitzt als bei älteren Individuen und Erwachsenen. PFAUNDLER[66] fand bei Kindern und Säuglingen keine Agglutination des Serums auf Colibazillen bei 1:10, auch nicht mit konzentriertem Serum, bei älteren Kindern selten bis 1:30. Bei neugeborenen Meerschweinchen finden KRAUS & LÖW[47] niemals Agglutination auf Bacterium coli, während das Serum alter Tiere noch bei etwa 1:20 wirksam ist. Es ist also diese Coli agglutinierende Eigenschaft des normalen Serums als erworben zu betrachten; naheliegend erscheint es, eine hypothetische Erklärung für diese Thatsache darin zu finden, dass teils physiologisch vom Darme aus, eventuell auch anderwärts, teils infolge bakterieller Infektionen eine Resorption von bakteriellen Substanzen im Laufe des späteren Lebens erfolgt, und ist dies namentlich für Bacterium coli und seine Varietäten leicht möglich. Es sei hierbei an die Befunde PFAUNDLERS erinnert, der bei allen Säuglingen und auch in fast allen Fällen bei älteren Kindern, welche eine Darmaffektion hatten, Agglutination auf Coli des eigenen Darmes beobachtete oder die Fälle mit Typhusagglutination = 50 und mehr, welche von einem vor Jahren überstandenen Typhus dauernd geblieben ist (KASSEL & MANN[67], STEINBERG[68] u. s. w.). Ferner sei erinnert, dass bei manchen Tieren z. B. Kaninchen in den Lymphapparaten des Darmes sich konstant Bakterien (RIBBERT[69]) finden, ja auch in den mesaraischen Drüsen Bakterien gefunden worden sind, und dass von manchen neueren Autoren (ROGOZINSKI[70], WRZOSEK[71]) die von NEISSER und OPITZ bestrittenen Befunde

NOCARDS vom Bakteriengehalte der Lymphe während der Verdauung wieder bestätigt werden. Bezüglich der großen Differenzen in der Intensität der Reaktion wäre auch daran zu erinnern, dass es zweifellos sehr leicht agglutinable Bakterien und Bakterienstämme giebt; zu solchen wäre z. B. das I. Vaccin Milzbrand zu zählen, ferner in den Laboratorien langgezüchtete Typhus-, Choleramikroben u. s. w. Normalserum kann auch Sporen agglutinieren (HALBAN[71a], KRAUS & LÖW).

Die Agglutinine sind, so wie sie uns im Blutserum bekannt sind, verhältnismäßig sehr resistente Körper, die weder vom Licht, noch durch Fäulnis beeinflusst werden (BENSAUDE, 10 Tage Fäulnis im Kadaver); sie vertragen im allgemeinen Temperaturen bis 62° C ohne jegliche Schädigung, ebenso Frieren, ja abnorm tiefe Temperaturen und werden durch Trocknen nicht verändert. Das Tuberkulose- und das Pestagglutinin werden bei 56° C inaktiv und PICK[75] fand das Choleraagglutinin empfindlicher gegen höhere Temperaturen (65°) als das Typhusagglutinin, dessen Resistenz von der Menge und Art der vorhandenen Eiweißkörper abhängt.

Die normale Agglutination wird, da sie häufig für verschiedene Bakterien besteht, auch als nicht spezifisch bezeichnet. Das ist jedoch in dieser präzisen Form nicht ganz richtig. Es wird allerdings kein Zweifel darüber bestehen, dass ein Choleraagglutinin unter den dermaligen Verhältnissen in Europa nicht spezifisch entstanden sein kann, sondern dass es sich um ein Mitagglutinin handeln muss (vergl. später Abschn. V); solange aber das betreffende Hauptagglutinin nicht bekannt ist, verhalten sich solche Mitagglutinine wie Spezialagglutinine; sie sind spezifisch absorbierbar. Bereits BORDET[72] fand, dass bei Eintragung von Choleravibrionen in ein diese und Typhusbazillen agglutinierendes Normalpferdeserum die nach Zentrifugierung abgehobene Flüssigkeit Choleravibrionen nicht mehr agglutinierte, wohl aber noch die Typhusbazillen. In analoger Weise haben auch EISENBERG & VOLK[73] die Absorption des normalen Typhusagglutinins durch Typhusbazillen ebenso wie A. RODET[74] erwiesen. Die spezifische Absorption ist ein Beweis für eine gewisse Unabhängigkeit des vorhandenen Normalagglutinin, das sich damit ähnlich verhält wie die Immunagglutinine. Im allgemeinen ist wie bei anderen Antikörpern anzunehmen, dass Normal- und Immunagglutinine identisch sind; für das normale Typhusagglutinin im Kaninchenserum liegt allerdings die Angabe vor (RODET), dass es bereits bei 55° zerstört wird, während das Immunagglutinin Temperaturen von 58°—60° ohne jede Schädigung verträgt. Auch sonst sind Unterschiede zwischen normalen und Immunantikörpern in anderer Richtung bekannt; KRAUS[76] fand im Ziegenserum ein normales Antitoxin gegen Vibriotoxin Nasik, welches sich vom Immunantitoxin nicht einmal quantitativ, sondern nur durch geringere Affinität, längere Bindungsdauer unterschied.

Ueber die Frage, ob die normalen Agglutinine auch im kreisenden Blute vorhanden sind, wollen wir gemeinsam mit den Immunagglutininen berichten.

Immunagglutinine.

Im allgemeinen hat jede Art der Einverleibung von Bakterien, auch die stomachale, sobald es überhaupt zur Resorption von bakteriellen Körpersubstanzen von den Geweben her kommt, die Entwicklung von Agglutininen zur Folge, daher besonders die subkutane oder intravenöse Injektion oder in die serösen Höhlen. Man bedient sich auch gemeinhin

dieser Wege zur Einverleibung; nach vergleichenden Untersuchungen N. HOFFMANNS[77] scheint die intravenöse Injektion, ähnlich wie man es für Eiweißpräzipitine kennen gelernt hat, wie es auch PFEIFFER in letzter Zeit für die bakteriolytischen Immunkörper beobachtet hat, die günstigste Methode zu sein; intravenöse Injektion ergab Agglutination 1:5000, intraperitoneale und subkutane eine geringere (1:1000, nach NOBÉCOURT & BIGART[77a] besteht hierbei kein Unterschied in der Höhe der Agglutination); die Ueberlegung PFEIFFERS[42] für dieselbe Thatsache bei der Produktion des bakteriolytischen Immunkörpers dürfte auch hier gelten, dass nämlich lokal bereits eine gewisse Absättigung zustande kommt, daher weniger Bakteriensubstanz in die Organe kommt, in denen die Bildung der Agglutinine stattfindet. HOFFMANN[77] und nach ihm KASTEN[31] konnten auch durch kutane Infektion, Einreibung von Typhus- und Cholerakulturen auf der rasierten Haut von Kaninchen, ein agglutinierendes und baktericides Serum gewinnen, nach KASTEN gelingt dies sogar bei Verwendung von auf 65° abgetöteten Bazillen. Dabei wird das Agglutinationsvermögen sogar stärker als bei Verwendung lebender Kulturen. Diese Versuche zeigen zweifellos, dass die Resorption von minimalen Mengen von Bakteriensubstanz zum Entstehen von Agglutininen genügen, nach STÄUBLI[78] z. B. $^1/_{60}$ Agarkultur, nach SHIGA beim Menschen 0,25—0,5 eines Kochsalzauszuges von Typhusbazillen, auch eine auffallende Analogie zu den Präzipitinen, für deren Entstehung die Injektion minimaler Mengen (0,06) von Eiweißlösungen genügt (OBERMAYER & PICK[79]). Auch ältere Beobachtungen, wie solche bei den Einimpfungen abgetöteter Choleravibrionen oder Typhusbazillen am Menschen (eine 2 mg-Oese!), zum Studium und als Schutzimpfung von PFEIFFER & KOLLE[80], von WRIGHT & SEMPLE[81], von KRAUS erhoben worden sind, stimmen bezüglich der reichlichen Agglutininbildung überein. Es kann aber auch die stomachale oder intrapulmonale Einverleibung von Bakterien zur Bildung von Agglutininen führen. Vom Darme aus tritt dieselbe anscheinend unter gewissen Verhältnissen (Bakterienart? große Mengen?) ein. WIDAL hat bei Kaninchen, welche Psittakosekulturen gefressen hatten, Entstehen von Agglutininen (ob das Serum vorher kontrolliert?) beobachtet. Ferner ist es, wie bereits angeführt, OTTO & FRÄNKEL[32] gelungen durch Verfütterung großer Mengen von Typhuskulturen in Milch bei Hunden (RODELLA[154]) ein agglutinierendes Serum zu gewinnen. Es ist nicht anzunehmen, dass es bei Meerschweinchen hierbei zu einer Infektion der Tiere gekommen ist (bemerkenswert, dass aller Schutzwert fehlte), wie es bei analogen Versuchen von CHANTEMESSE & RAMOND[82], REMLINGER[83] der Fall war, die bei Affen und Kaninchen durch Verfütterung von Typhusbazillen auch Agglutinine im Blutserum fanden, aber Krankheit hervorgerufen hatten. OTTO & FRÄNKEL[32] erhielten nämlich auch durch Verfüttern von im Dampf sterilisierten Kulturen nach längerer Dauer (4 Wochen) dasselbe Resultat, wenn auch ein wesentlich geringer wirksames Serum (1:60 gegenüber 1:500). Bekanntlich wird auch für die Präzipitine angegeben, dass bei reichlicher Fütterung von Hühnereiweiß ein Hühnerpräzipitin im Blutserum der Tiere auftritt. Bei der Resorption von Bakterien von seite der Luftwege hat JULES REHNS[84] das Auftreten von Agglutininen erwiesen. Das Zentrifugat von 25 ccm Typhusbouillonkultur erzeugte intrapulmonal injiziert in 10 Tagen Agglutinine 1:250—1:600. Die Injektion derselben Dosis in den Magen (Pepsin zerstört sehr rasch die agglutinogene Substanz) hatte gar keinen Erfolg. Auch die Einfüh-

rung von mit Kulturen (Typhusbazillen) gefüllten Kollodiumsäckchen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen hat nach D'ESPINE & MALLET[85], MAC CRAE[86] die Bildung von Agglutininen zur Folge, nach 19 bis 21 Tagen Werte von 1:1000; nach Entfernung der Säckchen schwindet das Agglutinin. Nach mehrfachen Angaben hat auch der Charakter der jeweilig verwendeten Kulturen einen Einfluss auf die Agglutininbildung. So wird von JULES REHNS[87] angegeben, dass schwach agglutinable Typhusbazillen geringere Agglutinine erzeugen als gut agglutinable; KLINGER[88] hat eine ähnliche Beobachtung gemacht, nach der ein schwer agglutinabler aber hoch virulenter Typhusstamm auch auf ihn weniger wirksames Agglutinin erzeugte; er wurde 1:4000, andere Stämme 1:20000 agglutiniert. Vielfach wurde auch beobachtet, dass virulentere Kulturen besser Agglutinine bilden als ganz avirulente (PFEIFFER[89], KOLLE bei Cholera, eigene Beobachtung bei Pest u. s. w.). Doch ist diese Thatsache nicht durchgreifend, aber sehr wichtig.

Die Agglutinationskraft eines Serums kann sehr bedeutend werden: 1:1000000 für Typhusbazillen (VAN DE VELDE[173c]), 1:2000000 für Colibazillen (DURHAM[170]).

Auch bei Kaltblütern kommt es nach WIDAL & SICARD nach subkutaner Injektion von Typhusbazillen und zwar ganz unabhängig von einer Empfänglichkeit des Tieres für die Bakterien zur Bildung von Agglutininen. Dabei hat die Größe der Dosis viel mehr Bedeutung als beim Meerschweinchen und Kaninchen. Der Frosch produziert Agglutinin am besten bei Temperaturen von 27—33° C aber auch bei 21 bis 23°; bei 12—14° treten dieselben nur sehr langsam und in geringer Menge auf; bei Schildkröten nach starken Dosen von Typhusbazillen bei 30—37° nach 14 Tagen, beim Krokodil erst nach 18 Tagen.

Bekanntlich erzeugen nicht allein lebende Mikroben sondern auch abgetötete (zuerst von WIDAL, DURHAM [Chloroform abgetötet oder bei 60° C] CHANTEMESSE, FÖRSTER angegeben, jetzt zur Methode geworden), Sporen (DEFALLE[93], LEVADITI), ferner auch filtrierte Kulturen (WIDAL, CHANTEMESSE[92], LEVY & BRUNS[94], WINTERBERG[95], VALAGUSSA[96], ORLOWSKI[97]) oder Auszüge von Bakterien, die Kochsalzextrakte PICKS[98], von NEISSER & SHIGA[98a], alkoholische von RODET & LAGRIFOUL[99], Ammonsulfatniederschläge (BRIEGER & SCHÜTZE[34], BRIEGER & MAYER[35]) Agglutinine. Namentlich bei den letzt angeführten Versuchen gelang es, wie auch NEISSER & SHIGA, in kurzer Zeit (8 Tage) ein hoch agglutinierendes Serum zu gewinnen. Wichtig ist die Angabe, dass vorausgegangene Erkrankung (SHIGA[76b], Typhus) oder Immunisierungen (VERNEY[246]) reichlichere Agglutininproduktion zur Folge haben. LEVADITI[100] will eine Förderung der Agglutininbildung durch Injektion von Salzlösungen (phosphorsaures Natrium) beobachtet haben; bei Tieren, welchen außer den Pyocyaneuskulturen auch steigende Mengen von Salzlösungen (phosphorsaures Salz) injiziert wurden, waren Serumverdünnungen von 1:220—1:400, bei den Versuchstieren ohne Salzlösung nur solche von 1:15—1:40 wirkungsfähig.

Die Agglutinine erscheinen im Blute der Warmblüter im allgemeinen in 3—4—6 Tagen auch erst nach 8—10 Tagen nach der ersten Injektion (bei Kaltblütern entsprechend dem trägeren Stoffwechsel nach 14 Tagen und später), WIDAL & SICARD[12] geben 3 Tage, LEVY & BRUNS $3^1/_2$ Tage an, ebenso FODOR & RIGLER[101]; DEUTSCH[102] konnte zum mindesten nach 3—4 Tagen, JATTA[103] bereits nach 2 Tagen und VAN EMDEN[104] ebenfalls am 2. Tage bereits die Agglutinine nachweisen.

ach einer verschieden langen Inkubation können dieselben nun ganz plötzlich »blitzartig« auftreten (1 : 40) oder allmählich ansteigend. Die Inkubation für das Entstehen der Agglutinine erklärt ihr verschiedenes Verhalten bei menschlichen Erkrankungen, zudem wie bereits erwähnt, schwere, namentlich tödlich verlaufende Infektionen zu keiner Agglutininbildung führen. JÖRGENSEN & MADSEN[105] unterscheiden für den temporären Verlauf des Agglutiningehaltes des Serums bei aktiver Immunisierung mit Typhusbazillen oder Choleravibrionen, LEVIN[106] analog für Colibazillen, 4 Phasen an der Kurve, die nach dem jeweiligen Gehalte an Agglutinin konstruiert worden ist:

1. Phase 3—6 Tage nach der Injektion, in welcher sich kein Agglutinin oder eine Verminderung etwaigen normalen findet;
2. Phase 3—6 Tage mit raschem Anstieg des Agglutiningehaltes, so dass das Maximum gegen den 7.—13. Tag post injectionem zur Erscheinung kommt.
3. Eine Phase des Abfalls, zuerst rapid, dann aber
4. ein Zustand gleichmäßiger Höhe oder langsamen Abfalls.

Nach STÄUBLI[78] findet die Zunahme des Agglutinins (Typhusagglutinin bei Meerschweinchen) nicht nach einfachen Proportionen statt, sondern nach Potenzen, in derselben Zeiteinheit z. B. von 100 auf 200, so dass, wenn in der 1. Zeiteinheit der Wert 25 ist, derselbe in 6 Zeiteinheiten bereits 800 beträgt; dabei bleibt die relative Zunahmeenergie ungefähr konstant.

Es kommen nun bei Phase 3 und 4, wenn man dieser Einteilung folgen will, sehr wechselnde Verhältnisse vor. So gab GRUBER bereits an, dass bei Tieren, welche 7—13 Monate vorher immunisiert worden waren, noch im Blutserum, in der Peritoneallymphe Agglutinine vorhanden waren; WIDAL fand bei Typhusrekonvaleszenten noch im 6. und 8. Monate nach der Erkrankung ausgesprochene Reaktion des Serums und wie einzelne Beobachtungen z. B. WEINBERG[107], KASSEL & MANN, FRÄNKEL & STEINBERG[68] zeigen, können nach überstandenem Typhus jahrelang Agglutinine (1 : 50—1 : 160) erhalten bleiben. Die Untersuchungen WEINBERGS an 107 abgelaufenen Typhusfällen nach mehreren bis zu 20 und darüber Jahren sind allerdings nur bei einer Serumverdünnung 1 : 10 durchgeführt. Nach KÖHLER[108] zeigen aber nur wenige Fälle noch nach einem Jahre die Reaktion. Es scheint nicht wahrscheinlich, dass in all diesen Fällen ein dauerndes Vorkommen von Typhusbazillen, z. B. in der Gallenblase (MAC CRAE) die Ursache hierfür ist; man könnte sich auch vorstellen, dass die Sekretion der Agglutinine anhält, weil im Stoffwechsel Bedingungen geschaffen wurden, dass diese Stoffe, anderen Zwecken dienend, dauernd gebildet werden. Gewöhnlich verschwinden die Agglutinine nach kürzerer Zeit, wenn die Einfuhr agglutinogener Substanzen aufgehört hat. Bemerkenswert sind Beobachtungen, nach welchen auf einen raschen und hohen Anstieg ein ebenso rasches Verschwinden der Agglutinine eintrat und auch neuerliche Einfuhr kein weiteres Ansteigen (z. B. BRIEGER & MAYER[35]) zustande bringen konnte; ob hier der Organismus die agglutinogenen Substanzen nun in anderer Weise verändert, oder ob eine Erschöpfung der Zellrezeptoren die Ursache ist, wurde noch nicht eruiert. Die im Organismus entstandenen Agglutinine halten sich einige Zeit, zum Unterschiede von den künstlich eingebrachten; nach JÖRGENSEN & MADSEN verschwindet intravenös injiziertes Agglutinin erst rasch, dann langsamer; GRÜNBAUM[107a] fand das Maximum 3 Stunden p. inject., homologe Agglutinine

halten sich etwas länger. Nach KRAUS & JOACHIM[109] sind bereits nach 1 Stunde große Verluste zu verzeichnen, Abnahmen um 2400, 2800, 7000 Agglutinineinheiten; dieselben Autoren nehmen an, dass das Agglutinin (sowie das Antitoxin) zum großen Teile in den Organen zurückgehalten wird.

Die zahlreichen Untersuchungen bei Typhus ergeben bezüglich Zeit des Auftretens, Höhe und Dauer der Agglutinationskraft außerordentliche Verschiedenheiten: Auftreten der Reaktion am 3. oder 4. Krankheitstage und erst nach 3 Wochen (STERN[110]) oder in der 6. Woche (KREISSEL[111]), auch ein stark wechselndes Verhalten in der Höhe, wenn auch im allgemeinen ein Ansteigen bis zu einem Maximum in der Zeit nach dem Fieberabfall, in der Rekonvaleszenz und dann allmähliches Absinken den Typus darstellt: Ansteigen der Agglutinationskurve bei Sinken der Temperatur. Bekanntlich hat COURMONT[112] daraus eine Seroprognostik zu gründen versucht. Auch nach jüngeren Untersuchungen findet COURMONT[112] in der Höhe und im Verlauf der Agglutinationskurve mit Temperatur und den anderen Symptomen beim Typhus gewisse Beziehungen, die prognostisch verwertbar wären. Es kommen eben beträchtliche Schwankungen vor, aber ohne Beziehungen zur Schwere der Erkrankung. PAMART[113] stellte die täglich an 2 Typhuskranken bestimmten Agglutinationswerte des Serums zusammen, welche außerordentliche Schwankungen innerhalb 24 Stunden zeigten, z. B. von 100 auf 1500, von 700 auf 20, um innerhalb zweier Tage wieder auf 600 anzusteigen; bei geringem Gehalte an Agglutinin kann dasselbe auch zeitweise vollständig verschwinden, Thatsachen, welche bei der praktischen Verwertung der Agglutination zu berücksichtigen sind. FRÄNKEL & OTTO[32] machten bei ihren Tieren Blutverluste, Eiterungen für ähnliche starke Schwankungen verantwortlich. Auch bei Dysenterie (VEDDER & DUVAL[114]), Maltafieber (BIRT & LAMB[115]) wurden rasche und plötzliche Schwankungen gefunden; bei letzterem wurde mehrmals Sinken einer ziemlich bedeutenden Agglutinationskraft unmittelbar vor einem neuerlichen Fieberanfall beobachtet. Es läge nahe, dieses Absinken mit der Absorption von seite reichlich zur Entwicklung gekommenen Bakterien in Beziehung zu bringen. P. MÜLLER[55] fand auch nach frischer Injektion Abfall des Agglutinins infolge Bindung an die injizierten bakteriellen Substanzen analog DUNGERN für Majaplasma, während JÖRGENSEN & MADSEN angeben, dass der Abfall der Kurve nach neuerlicher Injektion fehlt oder kaum ausgesprochen ist; auch Untersuchungen STÄUBLIS[78] ergeben kein abnormes Sinken des Agglutinins direkt nach den Injektionen der Bakterien, so dass sich für die Agglutinine nicht die »Wellenbewegung der Kurve« nachweisen ließ, wie sie für die Antitoxine nach Injektion von Toxinen von BRIEGER und EHRLICH, von SALOMONSEN und MADSEN u. a. gefunden worden ist.

Auch darin scheint nach den Angaben in der Litteratur keine Uebereinstimmung mit dem Verhalten der Antitoxine zu bestehen, dass sich die Agglutinine nach dem Blutwechsel nicht wieder regenerieren; nach noch nicht publizierten Versuchen ROTHBERGERS erfolgt eine Regeneration in verschiedenem Grade nur wenn seit der letzten Injektion eine kurze Zeit verstrichen ist, erfolgt der Blutwechsel 2—3 Tage nach der letzten Injektion. so kann der Agglutiningehalt höher sein als vorher.

Die Agglutinine finden sich außer im Blute auch in den Flüssigkeiten der serösen Höhlen (ACHARD & BENSAUDE[116], P. COURMONT[117], LEVY & GISSLER[118]), in den Auszügen blutleerer Organe, aber immer

sowohl nach den Beobachtungen beim Menschen (WIDAL & SICARD, COURMONT u. s. w.) als bei Tierversuchen in viel geringerer Menge als im Blutserum; bei Tuberkulose will P. COURMONT[119] in pleuritischem Exsudat mehr Agglutinin gefunden haben. Vollständiges Fehlen (MÉNÉTRIER[120]) in einem pleuritischen Exsudate bei Anwesenheit von Typhusbazillen bei positivem Blutbefunde bezieht COURMONT[121] auf eingetretene Absorption des Agglutinins durch die Bazillen. Reichlich findet sich Agglutinin in der Flüssigkeit von Vesicatorblasen; im Humor aqueus, in der Cerebrospinalflüssigkeit können dieselben fehlen; doch finden sich solche auch bei nicht sehr hohem Agglutiningehalte des Blutserums. Der Inhalt von Vesicatorblasen wurde auch zur Vornahme der WIDALschen Probe verwendet (URBAN[122], HOFMANN[123]).

Der Uebergang der Agglutinine von der Mutter auf den Fötus erfolgt nicht regelmäßig. SCHUHMACHER[123a] fand, während bei 41 gesunden Wöchnerinnen das Blut 1:10 oder mehr Typhusbazillen agglutinierte, nur bei 7 Kindern Agglutination 1:10. WIDAL & SICARD verzeichnen bei Kaninchen mit Typhusinfektion, ACHARD[124] bei Meerschweinchen mit Proteus und Choleravibrionen teilweise, DIEUDONNÉ[125] bei choleraimmunisierten Meerschweinchen positive Beobachtungen, REMLINGER[126] nur dann, wenn die Immunisierung während der Tragzeit durchgeführt wurde. GENGOU[39] sah bei einer Ziege mit Milzbrand Agglutinin 1 : 400 keinen Uebergang. JUREWITSCH[127] fand bei 31 Fällen bei Meerschweinchen in dreien gar keine Agglutinine im Fötus; in den positiven Fällen immer hohen Agglutiningehalt im Serum der Mutter, bei den Föten viel schwächer, nach JUREWITSCH bei 25 Würfen im Durchschnitte 10mal schwächer; die Agglutinine verschwinden bei den Jungen nach den meisten Beobachtungen sehr bald. Beim Menschen ergeben sich widersprechende Beobachtungen: ETIENNE[128], Fötus einer an Typhus verstorbenen Mutter negativ, JEHLE[129], 5monatlicher Fötus, Mutter 3. Krankheitswoche eines Typhus, CHARRIER & APERT[130] 3—4monatlicher Fötus, STENGEL[131], Kind während Typhuserkrankung geboren, KIRTON[132] 6monatlicher Fötus und reifes Kind, sämtlich negativ, Mütter positiv, STÄHELIN[133], normale Geburt 33 Tage nach der Erkrankung, Uterusblut 1:20 komplett, Nabelvenenblut negativ, SHAW[134], Mutter Typhus überstanden, 4 Monate später reifes Kind, BOLTON[135] Frau 3. Monat der Schwangerschaft, Blut 1:20 positiv, Fötus negativ, keine Typhusbazillen, Frau 8. Monat der Gravidität, Geburt in der 3. Krankheitswoche, Kind negativ, Tod desselben nach 12 Stunden, keine Typhusbazillen aber Coliinfektion, KASSEL & MAN[67], Typhuserkrankung vor Jahren, mütterliches Serum 1:50, kindliches negativ. — Diesen zahlreichen negativen Fällen stehen einige positive gegenüber, so MOSSÉ & DAUNIC[136], Geburt 3 Monate nach dem Fieber, mütterliches Blut agglutiniert 1 : 20, kindliches 1 : 1, MAHRT[937], Frau am Ende der Schwangerschaft erkrankt, $A_2 = 40$, gesundes Kind $A_2 = 10$. KIRTON[132], ausgetragenes Kind, CHAMBERLENT & SAINT PHILIPPE[138], frühgeborenes Kind, GRIFFITH[139], 7 Wochen altes Kind einer Mutter, die an Typhus erkrankt, BOLTON[135], Geburt am 25. Krankheitstage, Mutter 1 : 40, Fötus 1:20, enthält in den Organen Typhusbazillen; JEHLE[129], Mutter in der 3. Krankheitswoche 1 : 100, Fötus 1 : 30, keine Bazillen, SCHOLZ[140], Frühgeburt 1 : 250, bakteriologisch nicht untersucht, ZÄNGERLE[141], Geburt in der 3. Krankheitswoche, gesundes Kind, 1 : 30 positiv wie das mütterliche Serum, nach einigen Monaten an Varicellen gestorben, ETIENNE, Fötus einer an Typhus verstorbenen Frau hatte höhere Agglutinations-

kraft 1 : 300 als das Herzblut der Mutter 1 : 150, auch die Amnionsflüssigkeit 1 : 300 positiv, keine Bazillen. Letzterer Fall wurde vom Autor dahin gedeutet, dass nicht ein Uebergang der Agglutinine von der Mutter bestand, sondern dass der Fötus Agglutinin selbständig gebildet hat. LAGRIFOUL & PAGÈS[142] fanden in ähnlicher Weise bei einem Neugeborenen einer phthisischen Mutter Agglutination für Tuberkelbazillen 1 : 10 gegen 1 : 5 im mütterlichen Serum. BOLTON ist geneigt, die Agglutininbildung des Fötus auf Infektion derselben zurückzuführen, womit die positiven experimentellen Ergebnisse WIDALS bei Kaninchen, Mutter vor 6 Tagen geimpft, und REMLINGERS, Immunisierung während der Tragzeit, übereinstimmen könnten. Da die Agglutinationsfähigkeit des kindlichen Blutes häufig nur auftritt, wenn die Typhuserkrankung erst in der letzten Zeit der Schwangerschaft bestand, so könnte man daran denken, dass die Agglutinine sich erst infolge Infektion der Frucht oder infolge Ueberganges agglutinogener Substanz auf die Frucht entwickeln; wie die Infektion der Frucht zustande kommen kann oder nicht, resp. heilen kann, ebenso unbestimmt verhielten sich die Agglutinine: beide Erscheinungen könnten parallel gehen. Gegen diese Annahme spricht allerdings, dass in einem Teil der Fälle beim Menschen und auch bei den Tierexperimenten die Agglutinine des Jungen rasch geschwunden sind, also nicht autonom gebildet wären. Natürlich ist nicht ausgeschlossen, dass in manchen Fällen in der Frucht (z. B. Fall ETIENNE) auch eine selbständige Bildung von Agglutininen erfolgen kann. Diese Annahme würde eine Unterstützung finden in dem von HALBAN & LANDSTEINER[143] konstatierten autonomen Verhalten des kindlichen Blutes gegenüber dem mütterlichen Blute.

Zweifellos ergiebt sich ein Uebertritt von Agglutininen aus dem mütterlichen Organismus auf die Frucht aus den Versuchen, in welchen agglutinierende Sera den trächtigen Weibchen injiziert wurden; JUREWITSCH fand in 9 Fällen konstant in den Früchten ebenfalls Agglutinin, welches ganz analog wie in den Fällen, wo die Mütter mit Typhusbazillen infiziert worden waren, rasch verschwand.

Die Art der Ausscheidung der Agglutinine, die Ursache ihres Verschwindens sind noch unbekannt. COURMONT[117] vermutet, dass Leber und Milz Agglutinine zerstören, indem das Blut der abführenden Gefäße dieser Organe ca. 15mal weniger Agglutinin enthält als das einströmende. Die Angabe über ihre Ausscheidung im Harn (WIDAL & SICARD[144], BORMANS[145]) erscheint sehr zweifelhaft, indem in diesen Fällen erst bei gleichen Mengen Harn die Reaktion nach einigen Stunden bei Bruttemperatur aufgetreten ist und die Möglichkeit einer Scheinagglutination nicht abzuweisen ist. Es wurden auch im Harn bei Untersuchungen von Typhuskranken (PEISER[146], 25 Fälle, JAMES LEVY & GIESSLER, 10 Fälle), so auch in experimentellen Untersuchungen STÄUBLIS[147] Agglutinine nicht nachgewiesen. CHAIRNS & WENHARDT[148] geben an, dass der Urin Pestrekonvaleszenter ebenso wie das Blut agglutiniere, eine Angabe, welche durch andere Untersuchungen nicht bestätigt wurde (Beimengung von Blut?).

Ueber den Gehalt der Galle an Agglutininen wäre zunächst zu bemerken, dass dieselbe sowie taurocholsaures Natron manchmal nicht spezifisch agglutinieren können (chemische Agglutination, KÖHLER[149]); über Gehalt an spezifischem Agglutinin liegen widersprechende Beobachtungen vor. Während CANTANNI[150] bei gegen Typhus und Coli immunisierten Tieren die Galle von ziemlich stark ausgeprägt agglutinierender Wirkung fand, wenn sie auch weit niedriger war als die des Blutes, fand

STÄUBLI einen ganz geringen Gehalt von 1:5, eine Andeutung, während das Serum noch bei 1 : 12500 wirksam ist. In einem Falle war Galle in der Verdünnung 1:50 wirksam, da war aber das Tier sechs Stunden nach dem Tode gelegen. STÄUBLI macht mit Recht darauf aufmerksam, dass, namentlich bei hohem Gehalt des Blutes an Agglutininen, die Beimengung geringer Blutmengen bereits einen geringen Agglutiningehalt vortäuschen kann, so dass bei Leichenuntersuchungen ein sehr vorsichtiges Gebaren notwendig ist.

Im Thränensekret fand STÄUBLI[147] erst nach Steigerung der Sekretion durch Pilokarpin bei 1 : 10 Agglutinin gegenüber 1 : 25000 im Blutserum. Auch der Gehalt des Speichels ist sehr gering, aber doch etwas erheblicher. In denselben Untersuchungen wurde solcher in Verdünnungen von 1:20—1:50 bei Blutserum von 1:10000 und 1:25000 wirksam gefunden. Im Fruchtwasser fanden sich nur geringe Andeutungen bei hoher Konzentration, so dass auch dieser Gehalt nicht unbedingt angenommen werden kann, weil durch Beimischung minimaler Quantitäten Blut die Wirkung vorgetäuscht sein kann. Der Fall ETIENNES, in welchem die Amniosflüssigkeit in der Verdünnung 1:200 wirksam war, wurde bereits erwähnt. Anzuführen wäre noch, dass nach STÄUBLI[147] der Mangel an Agglutininen in den Se- und Exkreten nicht darauf zurückzuführen ist, dass die Agglutinine durch dieselben irgendwie modifiziert oder zerstört würden.

Sehr beträchtlich ist der Gehalt der Milch an Agglutinin; in derselben haben ACHARD & BENSAUDE[151] (1896), ferner THIERCELIN & LENOBLE[152] zuerst bei Wöchnerinnen, die an Typhus erkrankt waren, R. KRAUS[153] (1896) bei immunisierten Ziegen (Typhusbazillen, Cholera-vibrionen und Bacterium coli) den Gehalt an Agglutininen nachgewiesen. R. KRAUS[153] konstatierte das Verhältnis des Agglutiningehaltes im Blutserum zu dem der Milch zu etwa 1 : 10, RODELLA[154] bei Meerschweinchen (Proteus vulgaris) ähnlich: Blutserum 1 : 600 respektive 1:100, Milch 1 : 60, bei anderen Tieren allerdings 1 : 40. KRAUS konstatierte bereits bei einer Ziege den Agglutinininhalt der Milch als ein Fünftel des im Serum vorhandenen und bezog den hohen Wert auf die Konzentration, da das Tier nur wenig Milch gab. CASTAIGNE[155] fand bei einer Frau, mehrere Wochen nach der Entbindung an Typhus erkrankt, im Blutserum einen Agglutinationswert 1 : 1200, für die Milch 1:600, P. COURMONT & CADE[156] 1:200 für das Blutserum, 1:30 für die Milch. SCHUHMACHER[157] fand bei einer Frau, die vier Wochen nach einer Typhuserkrankung niedergekommen war, im Blutserum und in der Milch denselben Wert von 1:400. Gleich nach der Geburt kann der Agglutinationsgehalt der Milch den des Serums sogar beträchtlich überragen; so fand STÄUBLI[147] bei Meerschweinchen neben demselben Gehalt in Blutserum und Milch 1:16000, eine Steigerung auf das 7- bis 15fache: in der Milch 1:100000, im Blutserum 1:12800 respective 6400; bei einem trächtigen, vor längerer Zeit immunisierten Tiere, als die Drüsenfunktion wieder einsetzte, fand sich gar der mehr als 25fache Wert: Milch 1:12800, während im Serum nur mehr 1:400 vorhanden war. Auch in Fällen, wo sich ein geringer Agglutinationswert im Blutserum von einer vor einem oder vielen Jahren bestandenen Typhuserkrankung erhalten hatte, fanden sich Agglutinine in der Milch. KASEL & MAN[67] untersuchten drei Fälle; in einem, wo vor 15 Jahren die Erkrankung bestand, fand sich für Blutserum und Milch derselbe Wert von 1:50, in einem anderen, Erkrankung vor einem Jahre, Blutserum 1:25, Milch

1:12. Im allgemeinen scheint nach dem vorliegenden Materiale der Gehalt der Milch an Agglutininen höher zu sein als an Antitoxinen, bei denen EHRLICH das Verhältnis zwischen Milch und Blutserum wie 1:15, 1:20 und 1:30 fand. Die Steigerung des Antitoxingehaltes in der Milch bei der Geburt ist aber auch da beobachtet (DZIERGOWSKI bei einer Stute: im Blutserum 300, in der Milch 3000 Diphtherieantitoxineinheiten).

Den Uebergang der Milchagglutinine auf den Säugling haben WIDAL & SICARD bei den EHRLICHschen Versuchen analog an Mäusen erwiesen; bei Meerschweinchen und Kaninchen gelang es weder ihnen, noch REMLINGER[126], STÄUBLI[117], DIEUDONNÉ[125], einen solchen Uebergang nachzuweisen. Analog negativ lauten auch einige Beobachtungen beim Menschen, durchwegs Typhusagglutinin betreffend: THIERCELIN & LENOBLE[152], ACHARD & BENSAUDE[159], CASTAIGNE (I. Observatio), KASEL & MAN; COURMONT glaubt, dass der geringe Gehalt der Milch an Agglutinin der Grund sei, dass keine Uebertragung stattfand. Ein anderes Mal vermutet er in der Wirkung des Verdauungssaftes eine Zerstörung des Agglutinins; in analoger Weise nimmt CASTAIGNE dyspeptische Zustände für die Fälle an, bei welchen eine Resorption des Agglutinins aus der Milch stattgefunden hat. Positiv lauten die Beobachtungen: P. COURMONT & CADE[156], Frau, die seit zwei Monaten ihr Kind stillt, erkrankt an Typhus und stillt weiter; Agglutination des mütterlichen Serums 1:200, der Milch 1:30, des kindlichen Serums 1:10, das Kind wird künstlich ernährt und die Agglutinationskraft verschwindet; LANDOUZY & GRIFFON[156], Frau, die nach der Geburt an Typhus erkrankt, stillt das Kind, dieses zeigt positive WIDALsche Reaktion; analog ist der zweite Fall CASTAIGNES, wo auch bei der typhuskranken Mutter und beim Säugling positive WIDALsche Reaktion sich fand, die beim Säugling verschwand, als die Milch kein Agglutinin mehr enthielt. A_2 der Mutter $= 1200$, A_2 der Milch $= 600$. MAHRT: die typhuskranke Mutter gebärt ein Kind, dessen Serum $A_2 = 10$, stillt dasselbe gegen den ärztichen Rat; das Kind hat nach zwölf Tagen $A_2 = 40$, die Milch $A_2 = 30$; das Kind fieberfrei. Es ist auffallend, dass in allen positiven Fällen die Typhuserkrankung während der Zeit des Stillens bestand; wenn die Typhuserkrankung früher abgelaufen war, so kam es trotz Agglutiningehalt der Milch zu keinem Uebergang der Agglutinine auf das Kind durch die Säugung. Die Widersprüche in den experimentellen Ergebnissen bei Mäusen und andererseits bei Meerschweinchen und Kaninchen sind einstweilen nicht zu erklären; auch die verschiedenen Beobachtungen beim Menschen lassen sich nicht einheitlich erklären (zu geringer Agglutiningehalt der Milch oder dyspeptische Zustände beim Kinde nach COURMONT & CASTAIGNE); die Thatsache, dass besonders bei Typhuserkrankung während der Säugung die Agglutinine im Säugling auftreten, lässt daran denken, ob nicht doch mit der Milch gleichzeitig ausgeschiedene Bazillen oder agglutinogene Substanzen übertragen wurden. Allerdings wird auch hier beobachtet, dass das Agglutinin des Säuglings mit dem Schwinden des Agglutinins der Milch in kurzer Zeit verschwindet.

Unsere Kenntnisse über die Entstehung der Agglutinine sind noch recht mangelhaft, darüber steht nur fest, dass sie nicht an der Injektionsstelle der Mikroben zunächst auftreten, sondern immer zuerst in größerer Menge im Blute erscheinen. Bereits Untersuchungen von ACHARD, ARLOING, ferner REHNS, NOBÉCOURT & BIGART konstatierten das erste

Auftreten der Agglutinine im Blute vor dem in serösen Höhlen oder an einer anderen Injektionsstelle. Weil in der leukocytenhaltigen Peritonealhöhle keine Entwickelung von Agglutinin zustande kommt, und weil auch die Leukocytenextrakte keine Agglutinine liefern, so wurde die Beteiligung der Leukocyten an der Bildung der Agglutinine vielfach abgelehnt (WIDAL & SICARD, ACHARD & BENSAUDE, P. COURMONT, GENGOU, NOBÉCOURT u. s. w.). GRUBER nahm eine Beteiligung der Leukocyten an, indem diese die Körperbestandteile der Bakterien aufnehmen, nach 18—20 Std. große Phagocyten (Makrophagen) erscheinen, welche die Leukocyten aufnehmen, in die Gewebe zurückwandern und daselbst die Agglutinine bilden. Auch im subkutanen Exsudate der Injektionsstelle wurden keine Agglutinine gefunden, wenn solche im Blutserum bereits vorhanden waren (z. B. Pestbazillen)[159]. Für die Bildung der mit den Agglutininen nahe verwandten Präzipitine haben neue Untersuchungen von KRAUS & LEVADITI die Beteiligung der Leukocyten sehr wahrscheinlich gemacht (vgl. KRAUS, Präzipitine d. Handbuch).

Die Untersuchungen VAN EMDENS[104] über die Bildungsstätte der Agglutinine des B. Aerogenes in Anlehnung an die bekannten Untersuchungen von PFEIFFER & MARX, A. WASSERMANN über die Bildungsstätten der Immunkörper ergaben keine gleichmäßigen Resultate, doch war in einzelnen Versuchen auch hier im Gewebesaft der Milz, daneben auch in den Lymphdrüsen und im Knochenmark, früher und mehr Agglutinin nachzuweisen als im Blutserum. Ebenso fand JATTA[103] in der Milz in den ersten 2—3 Tagen nach der Injektion mehr Agglutinin als im Blut, DEUTSCH jedoch fand immer im Blutserum eher Agglutinine als in der Milz. Milzexstirpation behindert das Entstehen der Agglutinine nicht; 3–4 Tage nach der Injektion vorgenommen hat sie jedoch Verzögerung zur Folge; interessant ist die Beobachtung, dass eine Milz vom zweiten Tage post infectionem, die kein Agglutinin enthält, zerrieben und einem anderen Tiere injiziert, Agglutininbildung zur Folge hat, — die Milz enthält demnach agglutininbildende Substanz; DEUTSCH lässt es unentschieden, ob das Agglutinin an der Bildungsstätte sofort ans Blut abgegeben wird oder ob es im Blute selbst entsteht. RATH[160] konnte in acht von neun Fällen keine agglutinierende Eigenschaft der Milz feststellen. COURMONT, CASTELLANI fanden immer den Agglutiningehalt der Organe niedriger als den des Blutes.

Die Frage, ob die Agglutinine im intravasalen Blute vorhanden sind, wurde bereits insofern berührt, dass ihre Aktion im Organismus nicht erwiesen ist. TAURELLI SALIMBENI[41] konnte weder im subkutanen Zellgewebe eines gegen Cholera immunisierten Pferdes noch in der Peritonealhöhle eines passiv oder aktiv immunisierten Meerschweinchens Agglutination finden; da dieselbe aber in kürzester Zeit in denselben Flüssigkeiten außerhalb des Organismus auftritt, so nahm er an, dass Zutritt von Sauerstoff für das Zustandekommen des Phänomens notwendig sei. Bei Versuchen unter Luftabschluss blieb Agglutination thatsächlich aus oder trat nur in hohen Serumkonzentrationen auf. GEORGHIEWSKI[6], DURHAM beobachteten aber Agglutination auch unter Luftabschluss. TRUMPP[8] konnte beim Typhusbacillus nur in beschränktem Maße Agglutination im Tierkörper sehen.

Sind Agglutinine im kreisenden Blute vorhanden, so muss der Gehalt des Blutplasmas an ihnen mindestens gleich hoch sein, wie der des Serums. Die darüber vorliegenden Untersuchungen lauten nicht gleichartig. Für die natürlichen Agglutinine liegen ausgedehnte Studien

von LÖWIT & SCHWARZ[28] vor. Sie haben die Agglutinine normaler Kaninchen und Vögel gleichzeitig mit Berücksichtigung der Baktericidie untersucht und zwar an künstlichen Plasmen, wobei das Vorhandensein von Fibrin gleichzeitig einen Anhaltspunkt dafür bot, ob das Plasma als dem intravasalen analog zu betrachten ist. Im Magnesiumsulfat-(Salz-)plasma ist die Agglutination unverändert erhalten; im Oxalat-, Fluor- und Phosphatplasma erscheint dieselbe abgeschwächt, bei alkalischer Reaktion des letzteren bleibt sie ungeschwächt erhalten. Bemerkenswert ist, dass im Phosphatplasma im Gegensatz zum Agglutinin die Baktericidie vollständig geschwunden ist. Im Citrat- und Vogelplasma bleiben auch die Agglutinine erhalten, während sie im Blutegelplasma bald in höherem, bald in geringerem Grade vorhanden sind. Da aber in allen künstlichen Plasmen es immer auch während der Beobachtung zur Fibrinausscheidung kam, so wagen die Autoren nicht aus ihren Resultaten bindende Schlüsse zu ziehen.

Die geringe Intensität des natürlichen Agglutinins giebt keine großen Differenzen; anders ist es mit Immunagglutininen; da liegen allerdings nur allerjüngste Untersuchungen über Tuberkuloseantitoxin (und Agglutinin) von FIGARI[162] vor. FIGARI verglich Zentrifugatplasma und Koagulationsplasma; der Voraussetzung nach sollte kein Unterschied sein, der Gehalt der wässrigen Auszüge aus den körperlichen Bestandteilen an Agglutinin sollte sehr gering oder gleich Null sein. In allen Versuchen fand sich jedoch im Zentrifugatplasma ein bemerkenswert geringerer Grad des Agglutinationsvermögens als im Koagulatplasma (z. B. 100 und 400). Die wässrigen Auszüge sind immer reicher an Agglutinin als das Zentrifugatplasma ($1:300 < A_2 < 1:400$), so dass aus diesen Versuchen sich ergeben würde, dass die Agglutinine als solche im freien Blute nicht vorhanden sind

Vererbung der Agglutinine. Soweit eine solche durch Uebergang von Agglutininen von der Mutter auf die Frucht oder Aufnahme solcher von seiten des Kindes durch die Milch unter Vererbung (vergl. MORGENROTH, »Vererbungsfrage«, d. Handb. IV. Bd.) einbezogen wird, so sind diese beiden Möglichkeiten bereits erörtert. Bezüglich wirklicher, germinativer Vererbung steht natürlich fest, dass vom Vater her keine solche stattfindet (REMLINGER[126]). Bezüglich einer Vererbung von der Mutter her fand JUREWITSCH[127], dass die agglutininfreien Jungen von Kaninchen, welche Agglutinine besaßen, einige Zeit nach der Geburt anfingen, auch Agglutinine zu enthalten, während solche, die von Müttern stammten, deren Blut keine Spur von Agglutininen enthielt, weder bei der Geburt noch in den späteren Lebenswochen Agglutinine zeigten. Das erstere Verhältnis wäre nun analog den bekannten Thatsachen, in welchen fötales Blut der dem erwachsenen Organismus eigentümlichen Giftempfindlichkeit oder Resistenz ermangelt, und diese Eigenschaften erst extrauterin sich entwickeln. Diese Thatsache hätte für normale, physiologische Verhältnisse nichts Auffallendes für sich; es bilden sich ja im extrauterinen Leben so viele Zellthätigkeiten, Se- und Exkretionen erst aus.

Sehr merkwürdig ist aber die weitere Beobachtung JUREWITSCHS, dass die Agglutininbildung bei Jungen auch auftrat, deren Mütter die Agglutinationsfähigkeit erst künstlich erworben hatten, infolge einer Immunisierung (Typhusbazillen), welche vor dem Beginn der Gravidität durchgeführt wurde. Vier Würfe (Meerschweinchen) von solchen Müttern wurden untersucht; während der Schwangerschaft waren keine Injektionen

verabfolgt worden; es fand sich in allen Fällen im Blute der Neugeborenen die Agglutinationsfähigkeit entweder ebensogroß oder 2 bis 5mal stärker als im Blute der Mutter, einmal 1:4000 — im Gegensatz zu den besprochenen Verhältnissen bei der Immunisierung der Mütter während der Schwangerschaft, wo der Agglutiningehalt der Jungen beträchtlich, ca. 25mal schwächer war als der der Mutter. Es kann kein Zweifel sein, dass in diesen Fällen eine autonome Agglutininproduktion im Organismus der Jungen stattfand, die eine um so merkwürdigere ist, als sie einen so hohen Grad ohne Einverleibung agglutinogener Substanz erreicht. Die Höhe der Agglutination überragt beträchtlich die sonst bei Jungen immunisierter Mütter beobachtete. Brüsk gesprochen, läge hier ein Fall von Vererbung erworbener Eigenschaften vor, welche außerdem in kurzer Zeit durch in den Körper gelangte Schädlichkeiten erworben worden sind. Diese Erklärung steht aber mit allen anderen Thatsachen der Vererbung in der Pathologie in solchem Widerspruch, dass man zunächst noch eine Bestätigung der Versuche abwarten muss und anderseits auch daran zu denken hat, ob nicht doch agglutinogene Substanzen im Organismus deponiert werden und erst successive in den Stoffwechsel gelangen, in unserem Falle auch auf den Fötus übergehen und so die Agglutininbildung veranlasst wird.

VI. Spezifizität der Agglutination.

Gruppenreaktion, Haupt-und Partialagglutinine, Mischinfektion, Heterologe Nebenagglutinine; Serodiagnostik der Bakterien und der Krankheit.

Bekanntlich haben GRUBER & DURHAM[9] die Agglutination an die Stelle der PFEIFFERschen Reaktion auf den bakteriolytischen Immunkörper gesetzt und für dieselbe außer ihren Vorzügen und Nachteilen ohne weiteres den Vorzug eingeräumt, dass dieselbe ohne Tierversuch, im Reagenzglase anzustellen ist.

GRUBER stellte eine gewisse Spezifizität der Reaktion fest; seine These 15 lautete sogar im Gegensatz zu seiner ablehnenden Haltung gegenüber der Spezifizität des PFEIFFERschen Phänomens: »Die Agglutinine sind spezifisch verschieden; jeder Bakterienart entspricht ein spezifisches Agglutinin«. DURHAM[162] gebrauchte eine allgemeinere Bezeichnung, indem er bei der Publikation der Thesen im Lancet (Sept. 1896) statt »spezifisch« »spezial« setzte, also der Erscheinung, welche GRUBER bereits in seiner ersten Mitteilung anführte, mehr Bedeutung gab. Bekanntlich gab GRUBER damals bereits an, dass Verwandte des immunisierenden Mikroorganismus vom Immunserum auch beeinflusst werden können, aber am stärksten der homologe Stamm; es wirkt Choleraserum auch auf andere Vibrionen (Vibrio Berolinensis*). Typhusserum auch auf den GÄRTNERschen Bacillus (DURHAM). Von der Spezifizität des PFEIFFERschen Phänomens sagte GRUBER, dass von strenger Spezifizität nicht die Rede sein könne:

»Es handelt sich auch hier bloß um quantitative Unterschiede, die manchmal freilich äußerst auffallend und von nicht zu unterschätzendem Werte sind; eine durchgreifendere Bedeutung scheint nach unseren bisherigen Ergebnissen

---

*) Von PFEIFFER in der Diskussion am Internistenkongress 1896 aufgeklärt, und auch in späteren Publikationen von KOLLE über Cholera.

die PFEIFFERsche Reaktion bei der Typhusdiagnose zu haben.« — Von den Agglutininen: »Sie wirken in demselben Sinne und innerhalb derselben Grenzen spezifisch, wie man von Spezifizität der PFEIFFERschen Reaktion sprechen kann, also Choleraserum wirkt weitaus am stärksten auf Choleravibrionen agglutinierend, Typhusserum auf Typhusbazillen u. s. w., aber es wirkt auch ganz deutlich auf ganz fremde Bakterienarten und zeigt sich auch diesen gegenüber wesentlich anders als Normalserum. Auch hier scheint der Satz zu gelten, dass die Serumwirkung um so stärker ist, je näher die angewandte Bakterienart der immunisierenden verwandt ist. Gegenüber ganz fremden Arten kann jede Spur von Agglutination bei Zimmertemperatur ausbleiben.«

Deshalb komme der Reaktion aber doch ein hoher diagnostischer Wert zu, denn bleibt die Reaktion negativ oder bleibt sie unvollkommen, so ist es völlig sicher, dass der geprüfte Bakterienstamm nicht zu jener Art gehört, welche zur Herstellung des Serums gedient hat.

PFEIFFER & VAGEDES[163] konnten noch in demselben Jahre (1896) auf Grund ihrer Untersuchungen mit 70 Cholerastämmen und 20 Vibrionenarten an einem hochwertigen Choleraimmunserum die Ueberzeugung aussprechen, dass die Reaktion bei Einhaltung der quantitativen Verhältnisse streng spezifisch sei: »eindeutige Resultate, die eine strenge Spezifizierung erlauben«, lautet ihr Urteil. KOLLE[164] hat sich im I. Band dieses Handbuches im Abschnitte »Spezifizität der Infektionserreger« auch dahin ausgesprochen, dass die Agglutinine sich als ein ganz vorzügliches Differenzierungsmittel für Kulturen einander gleicher Bakterien (bei Typhus- und -ähnlichen Bazillen und bei Cholera- und -ähnlichen Vibrionen) erweisen, indem das hochwertige Serum von hoch gegen Cholera und Typhus immunisierten Tieren nur die Cholera- resp. Typhusbakterien agglutiniert. Diese Thatsachen stehen auch heute noch fest. Da man aber seit WIDAL die Reaktion auch für die Krankheitsdiagnose verwendete und dabei dem Krankenserum in derselben Weise auch eine hohe Spezifizität zuschrieb, die sich aber nicht in der Weise bestätigen konnte, so entwickelte sich unter Nichtbeachtung der ganz verschiedenen Umstände aus der Frage der diagnostischen Verwertbarkeit der Agglutination durchs Krankenserum eine Streitfrage über die Spezifizität der Agglutination; bei derselben wurde immer und immer »künstliches, hochwertiges Immunserum und Identifizierung von Bakterien durch dasselbe« mit dem »unbekannten Krankenserum und der Diagnose eines unbekannten Krankheitserregers aus demselben« für gleichwertig gehalten; ein zweiter Irrtum bestand darin, dass man die Agglutinationsverhältnisse bei Typhusbazillen und Choleravibrionen auch auf andere Bakterien übertrug, ohne sich die prinzipielle Gewissheit zu verschaffen, ob bei denselben thatsächlich dieselben Bedingungen vorhanden wären. So entwickelte sich eine große Litteratur über die Spezifizität der Krankheits- (Typhus)diagnose aus dem Krankenserum, auf Grund der Agglutination. Diese Untersuchungen machten eine Reihe interessanter und wichtiger Verhältnisse der Agglutinine im Serum Kranker bekannt, auch in tierischen Immunseris, welche zu theoretischen Erörterungen Veranlassung gaben, und dabei neben den Fehlerquellen der Diagnose auch Methoden feinerer Auswertungen kennen lehrten. Es schien daher angezeigt, an der Hand dieser Untersuchungen historisch die Verhältnisse der Agglutination im Krankenserum mit Rücksicht auf die Spezifizität zu entwickeln; es sei aber nochmals betont, dass diese Frage nach der Spezifizität der Agglutination des Krankenserums nicht

identisch ist mit der Frage der Spezifizität der Agglutination überhaupt; letztere ist nur auf Grund experimenteller Untersuchungen zu entscheiden.

Bei den zahlreichen Untersuchungen über das Serum Typhuskranker liegen natürlicherweise über die Frage, ob und welche Bakterien durch dasselbe auch agglutiniert werden, am meisten Beobachtungen vor, daneben auch von einzelnen bei Tieren erzeugten Typhusimmunseris. Von den verwandten Mikroben sind namentlich der Bacillus der Psittakose, der GÄRTNERsche Bacillus, B. coli, teils typisches, teils Paracoliarten, manchmal auch ohne nähere Charakteristik der geprüften Colistämme, und in neuerer Zeit jene dem Typhus näherstehenden Paracoliarten zu nennen, die als Paratyphus, oder auch, wie KAYSER bereits hervorgehoben hat, inkorrekterweise als Typhoïdbazillen bezeichnet werden.

GILBERT & FOURNIER[165], ferner ACHARD & BENSAUDE[166] geben an, dass der Bac. psittacosis durch das Serum Typhöser agglutiniert werde; WIDAL & SICARD[167] stellten aber die große Differenz in der Serumverdünnung fest, welche den NOCARDschen Bacillus (1 : 10), und welche den Typhusbacillus (1:60) agglutiniere. Nach NICOLLE[168] soll allerdings das Serum von an Psittakose (?) erkrankten Menschen nicht nur diesen Bacillus, sondern auch den Typhusbacillus 1 : 10—1 : 60 agglutinieren, auch das Serum von mit Bac. psittacosis infizierten Tieren soll beide Bazillen in demselben Maße agglutinieren, woraus NICOLLE auf eine nahe Verwandtschaft schließt. BENSAUDE[169] konnte bei typhusimmunisierten Tieren erst nach längerer Immunisierung geringe Aktion auf den Psittacosisbacillus beobachten, während die Typhusagglutination in stärkeren Serumverdünnungen auftrat.

DURHAM[170] hat, wie bereits angeführt, Agglutination des GÄRTNERschen Bacillus durch Typhusserum beobachtet, SMITH & TENNANT[171] beobachteten bei einer Typhusepidemie in Belfast in ca. 25% der Fälle Agglutination eines oder mehrerer Stämme des Bac. enteritidis durch das Serum der Kranken auch ohne Typhusreaktion, die sich erst später entwickelte; auf ein oder mehrere Coliarten sahen die Autoren in 50% der Fälle Reaktion, im Beginn der Erkrankung allein oder auch auf den GÄRTNERschen Bacillus, erst später trat die Agglutination auf Typhusbazillen auf.

Die Angaben über die Beeinflussung des B. coli lauten sehr widersprechend, was bei den Agglutinationsverhältnissen des B. coli an sich nicht zu verwundern ist; so sahen KLEIN[172] (Immunserum von Meerschweinchen), VAN DE VELDE[173b] (Typhusimmunserum vom Pferde vom Titer 1 : 1 000 000), DURHAM[174], ORLOWSKI[97] (Serum Typhuskranker und von Immuntieren), LESAGE[174a] und VALAGUSSA[96], FRÄNKEL[175], CHANTEMESSE[175a] keine Einwirkung des Typhusserums auf B. coli; LESAGE und VALAGUSSA hatten solches auf die bei Kinderenteritis (Dysenterie der Kinder) gezüchteten Colibakterien, die durch das Serum der Kranken häufig agglutiniert wurden, (LESAGE von 50 Fällen 40 mal) geprüft. FODOR & RIGLER[101] fanden nur Pseudoagglutination, USTVEDT[176] und STERNBERG[50] fanden Typhusimmunserum auf aus Wasser gezüchtete Coliarten wirksam, STERNBERG sogar bis zur Verdünnung von 1:1000. Nach BECO[177] agglutiniert das Serum Typhöser B. coli ebenso wie den Typhusbacillus. Während JOHNSTON & MAC TAGGART (l. c.) nur selten eine Agglutination des B. coli durch Typhusserum sahen, COURMONT[178], CHRISTOPHERS[179] ähnlich wie auch KÖHLER & SCHEFFLER keine stärkere Beeinflussung des B. coli durch Typhusserum fanden als wohl auch durch normales Serum, findet RODET[180] eine gegenseitige Wirkung von Typhus- und Coliserum auf Coli- resp. Typhusbazillen; WIDAL & NOBÉCOURT[33], COUR-

MONT[178], ZIEMKE[181], MANN[53], TARCHETTI[182], F. BRANCATI[183], VAN DER VELDE[184], MILS[185], auch PFAUNDLER[186], JATTA[64], BIBERSTEIN[187] und STERN[166] stellen Agglutination von Colibazillen durch Typhuskrankenserum fest.

Andererseits geben ACHARD & BENSAUDE[166] bereits an, dass Typhusbazillen auch von fremden, differenten Seris agglutiniert werden, wie die erwähnte Beobachtung bei NOCARDscher Bazillose, von DURHAM[189] bei Fleischvergiftungen (B. Gärtner) es zeigen, ebenso die experimentellen Untersuchungen ORLOWSKIS (Immunisierung mit löslichen Coliprodukten), JATTAS[64], wonach Coliserum von Kaninchen und Schaf vom Titer 1 : 1000 Typhusbazillen nicht oder nur in Konzentration 1 : 30 agglutiniert; ohne die historische Reihenfolge in der Entwicklung der Vorstellungen verlassen zu wollen, sei kurz angeführt, dass in den letzten Jahren sowohl vom Krankenserum bei Paratyphus und bei Fleischvergiftungen als auch bei entsprechenden Tierversuchen zu wiederholten Malen konstatiert wurde, dass Typhusbazillen bei derartigen Infektionen ebenfalls, vom Krankenserum sowohl als von Immunseris, agglutiniert werden.

Solange einzelne Autoren nun bemüht waren, der Reaktion eine mehr oder weniger absolute Spezifizität zuzusprechen, wurde die Agglutination anderer Mikroben als des Krankheitserregers (Typhusbacillus) auf vorhandene Normalagglutinine bezogen, was insofern seine Berechtigung hat, als solche thatsächlich in derselben schwankenden Höhe, wie solche Nebenagglutinine gefunden wurden, auch vorkommen.

Coliagglutination wird bekanntlich häufig auch bei normalen Seris gefunden, nach JATTA beim Schaf, beim Menschen bis zu Verdünnungen von 1 : 100; auch verschiedene andere Agglutinine finden sich im normalen Serum; am zahlreichsten sind auch hier die Kenntnisse über Typhusagglutination; bereits GRUBER & DURHAM konstatierten dieselbe, ebenso GRÜNBAUM; WIDAL wollte dem Rechnung tragen und empfahl daher eine Verdünnung des Blutserums auf 1 : 10.

STERN[190] fand in 70 Fällen Nichttyphöser 20mal eine Agglutinationskraft bei 1 : 10, hiervon 5mal auch bei 1 : 20, 2mal 1 : 30. KÖHLER bei 100 untersuchten Nichttyphuskranken und einer Reihe gesunder Personen 12mal A_2 auf Typhusbazillen bis 20, von diesen 6mal $A_2 = 30$ und hiervon 2mal $A_2 = 40$. Diese Reihe giebt etwas höhere Verhältnisse als jene SKLOWERS[191], welcher bei 100 Kontrollfällen Nichttyphöser in 25 % 1:10, in 8 % 1 : 20, in 2 % 1 : 30 und in 1 % 1 : 40 fand. In einzelnen Fällen, so CASSEL & MANN[67] 2mal bei krupöser Pneumonie und in einem Falle von perniziöser Anämie KÖHLERS fand sich sogar $A_2 = 50$. In einer gewissen Relation zu dieser Häufigkeit der Agglutinationsfähigkeit des menschlichen Serums auf Typhusbazillen wurde die Verdünnungsgrenze des Serums, welche noch eine absolut sichere Diagnose auf eine bestehende Typhuserkrankung bei Ausschluss einer vor kürzerer Zeit abgelaufenen gestatten soll, successive erhöht von 1 : 10 WIDAL, 1 : 30 GRUBER, GRÜNBAUM (1 : 32) auf 1 : 50 STERN, sogar 1 : 75 BRUNS & KAYSER[192] und 1 : 100 JÜRGENS.

Eigens darauf gerichtete Untersuchungen, von denen namentlich die KÖHLERS & SCHEFFLERS[63] zu nennen sind, haben auch ergeben, dass dasselbe B. coli, welches von einem Typhusserum agglutiniert wird, auch vom Serum eines Gesunden beeinflusst werde, ja dass sich nie ein nur von Typhusserum agglutinierbares Coli fand; bereits früher gab J. BOSSAERT an, dass die normalen Agglutinine eines Serums auf andere Vibrionen durch die Immunisierung mit Choleravibrionen nicht beeinflusst werden; KÖHLER & SCHEFFLER[63] kamen zu dem Schlusse, dass Agglutination eines Coli nicht als spezifische Eigenschaft des Serums Typhöser

aufgefasst werden dürfe — Angaben, die allerdings Widerspruch erfuhren und durch neue Untersuchungen nicht unwesentlich modifiziert werden, s. später.

Anderseits wurden doch bei Typhuskranken relativ häufiger höhere Agglutinationswerte für B. coli gefunden, so dass JATTA, PFAUNDLER einen gewissen Parallelismus zwischen der Wertigkeit des Typhusimmunserums und der Agglutination auf Coli annahmen.

JATTA verweist auf einen Fall, in welchem menschliches Typhusserum noch in der Verdünnung 1 : 1000 Colibazillen agglutinierte. (Dieser Fall, sowie jener NOBÉCOURTS [Typhusrekonvaleszentin, Agglutination für Typhus 1:20, für Coli 1 : 12 000] findet allerdings jetzt mit unserem erweiterten Wissen durch die Annahme anderer Infektionen [Paratyphus] eine bessere Erklärung.) KÜHNAU, der Normalserum gleich stark auf Typhus wie auf B. coli wirkend fand, meint auch, dass stark wirksames Typhusserum eine wenn auch schwache, doch gesteigerte Wirkung auf Colibakterien besäße. STERN[188] und BIBERSTEIN[187], auf deren Befunde wir noch zu sprechen kommen, konstatierten wiederholt vom Typhuskrankenserum, dass es Colibazillen stärker als Typhusbazillen agglutiniere. MASINS[184], VAN DE VELDE konnten mit Typhusserum 1:100 von 21 Colistämmen 20 agglutinieren. THOMASSEN[195] fand einen Bacillus einer Kälberbakteriämie von Typhusserum agglutiniert, ZIEMKE[181] ein atypisches Coli bei 1 : 50; dazu die angeführten Befunde bezüglich des NOCARDschen, des GÄRTNERschen Bacillus, bei denen teilweise Auftreten und Verlauf der Agglutination vom Typhuskrankenserum verfolgt wurde; dabei trat die Agglutination auf Typhusbazillen bei geringerer Konzentration auf.

ACHARD[196] sprach sich daher dahin aus, dass nicht die Agglutination an sich, sondern der Grad, in dem sie stattfände, spezifisch sei. WIDAL[196] drückt sich bei Besprechung dieser Verhältnisse dahin aus, »dass der infizierende Mikroorganismus dem Serum so sehr seinen Stempel aufdrücke, dass es gegenüber Angehörigen derselben Familien ihre Zusammengehörigkeit durch die Agglutination verrät, die manchmal proportional dem Grade der Verwandtschaft ist«. LANNELONGUE & ACHARD[197] fanden, dass längere Immunisierung das Auftreten von Agglutininen auf nahestehende Mikroben zur Folge habe, die ursprünglich vom Serum nicht beeinflusst wurden (vergl. KOLLE[59]).

So kam es, dass man die verschiedenen Agglutinine wie auf Typhus und seine »Verwandten« z. B. Paracoli, Alcaligenes, als im Zusammenhang stehend betrachtete und sich vorstellte, dass neben dem infizierenden Bakterien auch andere, namentlich Verwandte, beeinflusst werden; für den infizierenden Stamm seien die Agglutinine am höchsten, für die Verwandten minder hoch. Dieses Verhältnis fand seinen Ausdruck in der von PFAUNDLER zuerst gebrauchten Bezeichnung der »Gruppenagglutination«. Es besteht eine relative Spezifizität, nur die maximale Reaktion, die im meist verdünnten Serum, ist absolut spezifisch. PFAUNDLER formulierte das Verhältnis noch weiter: »Der Agglutinationswert sinkt in dem Verhältnis, in dem sich der betreffende Stamm in der Artenreihe vom inokulierten resp. von dem spontan krankheitserregenden entfernt; der Agglutinationswert des letzteren ist also die höchste Erhebung der über eine mehr oder minder weite Strecke der Artenreihe sich erhebenden Agglutinationskurve« (PFAUNDLER).

Wenn ein Typhusimmunserum außer Typhusbazillen auch noch andere nahestehende Bakterien, wie den Bacillus der Psittacosis, Colibazillen agglutiniert, den Typhusbacillus aber bereits in der geringsten Konzentration, so

haben wir in der Verdünnung einerseits eine spezifische Reaktion, andererseits aber in der Reaktion auf verschiedene, in dem Falle auch morphologisch und biologisch verwandte Bakterien eine »Gruppenreaktion«.

Bei derselben spielt, wie sich aus den zahlreichen Anführungen ergiebt, das B. coli eine Hauptrolle. Es liegt wohl in der älteren Tradition der bakteriologischen Forschung, dass zwischen B. coli und Typhusbacillus solche nahe verwandschaftliche Beziehungen angenommen werden, die nach A. FISCHER[198] gar nicht anzunehmen sind. Thatsächlich giebt es auch eine Reihe von Untersuchungen, bei denen sich B. coli zu Typhusbacillus in der Agglutination ganz fremd verhielt:

So fand NICOLLE bei seinem Coliserum keine agglutinativen Eigenschaften gegenüber Typhus, Psittakose, Massaua; das betreffende Coli auch nicht empfindlich für Normalserum des Menschen oder Kaninchen, noch gegen Typhus- oder Massauavibrionenserum, also strenge Spezifität. Zahlreich sind endlich die Fälle, in welchen bei menschlichen Erkrankungen unter typhösen Symptomen Agglutination des Blutserums auf (meist atypisches) Coli aus dem Kranken gefunden wurde, ohne Reaktion auf Typhusbazillen, so von VEDEL[196a], JOHNSTON und MAC TAGGART, in einigen Fällen von SMITH & TENNART[171]. Aus der Litteratur der letzten Jahre wären außer den Fällen GWYN[199], CUSHING[200] noch anzuführen: die Paratyphusfälle SCHOTTMÜLLERS[201] (6 von 68), von KURTH[202], BRION & KAYSER[203], DE FEYFER & KAYSER[204], KAYSER[205], sowie die Fälle typhusähnlicher Erkrankungen ohne WIDALsche Reaktion, von COLEMAN & BUXTON[206], JOHNSTON[207], HEWLETT[208], LIBMAN[209] und HUME. In all diesen Fällen bestand Agglutination auf Paracolistämme, resp. Paratyphus ohne einer solchen auf EBERTHsche Bazillen.

Dieses Verhalten lässt sich mit der Vorstellung der »Gruppenagglutination« für die positiven Fälle nicht in Einklang bringen, um so mehr. wenn man berücksichtigt, dass in den letzt angezogenen Fällen von Paratyphus zweifellos in der pathogenen Leistung der beiden Bakterienarten große Verwandtschaften bestehen, indem die Paratyphuserkrankungen in ihren Erscheinungen die größte Aehnlichkeit mit Typhus abdom. besitzen.

Auffallend ist es ferner, dass sich solche Gruppenagglutinationen auch nicht dort finden, wo wir wirklich Grund haben, von Gruppen im systematisch-naturwissenschaftlichen Sinne zu sprechen, z. B. bei den Choleravibrionen. KOLLE[59] und GOTSCHLICH[211] sagen diesbezüglich »die Gruppenreaktionen, welche bei Typhus und Coli vorhanden sein sollen, treten bei den Vibrionen nicht zu Tage«. KOLLE konnte solche bei seinen zahlreichen über 1000 verschiedenen quantitativen Bestimmungen mit Choleraserum ebensowenig nachweisen, wie bei der Pest.*)

Ganz besondere Verhältnisse ergeben sich beim Studium der Agglutination des B. coli.

Die Untersuchungen von BENSAUDE[169], PFAUNDLER[186], SMITH[212], JATTA[61], WOLF[213], RODET[180], ROTHBERGER[214], RADZIEWSKY[215] haben gezeigt, dass die Agglutinationsverhältnisse, welche bei anderen Bakterien bestehen, z. B. Choleravibrionen, Pest-, Typhusbazillen, beim B. coli nicht bestehen; bei diesem ist eine auf einen Stamm (dem zur Immunisierung verwendeten) beschränkte Agglutination keine seltene Erscheinung, ebenso die, dass Stämme, die sich kulturell und biologisch ganz analog verhalten, durchaus nicht gemeinsam von demselben Serum agglutiniert werden, sondern sich wie fremde,

*) Anmerk. d. Redaktion. Es ist bemerkenswert, dass gerade bei diesen so sicher charakterisierbaren Bakterienarten strenge Spezifizität der Agglutination vorhanden ist.

streng verschiedene Arten verhalten. C. DURHAM[216] sah in eigens daraufhin gerichteten Untersuchungen bei zwei Coliarten, den Stämmen »Gwyn« und Bac. O (CUSHING), die sich kulturell nicht differenzieren ließen, keinerlei gegenseitige Serumreaktion: ein Serum 1 : 20000 gegenüber »Gwyn« positiv, war 1 : 100 ohne Effekt auf O.; andererseits ergab sich, dass zwei Coliarten, welche durch 4jährige künstliche Kultur gewisse Gärwirkungen strenge bewahrt hatten, so dass sie jederzeit leicht zu differenzieren waren, sich gegenseitig mit ihren Immunseris fast gleich hoch beeinflussten (1 : 50000 und 1 : 30000).

Zur Erklärung der Thatsache, dass Agglutinine teilweise oder wechselweise auf verschiedene durch andere biologische Eigenschaften als selbständig zu betrachtende Bakterienarten oder Rassen einwirken, entwickelte DURHAM bereits 1900 eine Vorstellung, die mit den Befunden von EHRLICH & MORGENROTH über den hämolytischen Immunkörper übereinstimmt. Wie dieser, ist das Agglutinin auch nicht als einheitliche Substanz zu betrachten, sondern besteht nach DURHAM aus zahlreichen Einzelagglutininen, welche ebensolchen Komponenten der agglutinogenen Substanz des Bakteriums entsprechen; bezeichnet man erstere mit A, B, C u. s. w. und letztere mit a, b, c u. s. w., so würden sich die z. B. bei Typhusbazillen und GÄRTNERS Bac. enteritid. ergebenden Agglutinationsverhältnisse etwa so erklären: es besitzen

	Bac. typhi	Bac. enteritidis
konstituierende Elemente	a, b, c, d, e	d, e, f, g, h.

Die entsprechenden Sera hätten entsprechend

	bei Typhusbazillen	bei Bac. enteritidis
die Agglutinine	A + B + C + D + E	C + D + E + F + G + H.

Typhusimmunserum wirkt mit all seinen Einzelagglutininen A + B + C + D + E auf die entsprechenden Komplexe der Typhusbazillen a + b + c + d + e ein, die Agglutination giebt daher einen maximalen Effekt, während bei der Einwirkung auf Bac. enteritid. nur die Einzelagglutinine C + D + E der zwischen Typhusbazillen und GÄRTNERschen Bacillus gemeinsamen Komplexe c + d + e in Aktion treten, die Agglutination daher nur in stärkeren Serumkonzentrationen zustande kommt; dieselben Anteile sind es dann im Immunserum des GÄRTNERschen Bacillus, welche eine beschränkte Agglutination für Typhusbazillen ergeben. Bei einem Bakterium, welches als gemeinsame Substanz nur e besäße, wäre die Wirkung der beiden Sera noch beschränkter, träte nur in starken Konzentrationen auf. Für den bakteriolytischen Immunkörper wiesen MORGENROTH & EHRLICH[217] nach, dass derselbe aus Einzel- oder Partialimmunkörpern besteht, deren jeder einem Rezeptor am Blutkörperchen entspricht; bei verwandten Tieren wie Ziege und Rind bestehen eine Anzahl gemeinsamer Rezeptoren, daher wirkt z. B. der durch Ziegenblutkörperchen erzeugte Immunkörper auch teilweise, entsprechend der Menge gemeinsamer Rezeptoren, auf Rinderblutkörperchen und nicht ausschließlich, wohl aber quantitativ in bereits geringerer Menge, stärkerer Verdünnung des Serums, auf die Ziegenblutkörperchen. Uebrigens ist noch abzuwarten, ob solche Beziehungen nur bei »verwandten« Tieren bestehen, ob nicht auch andere Faktoren hierfür eine Rolle spielen. Allerdings scheint bei den Präzipitinen nach dem dermaligen Stand eine Gemeinsamkeit gewisser Rezeptoren und daher eines Präzipitins für ganze Tierklassen (Säugetiere, Vögel) zu bestehen, welches aber eben auch konstant auftritt; auch die

Blutkörperchenhämolysine verwandter Tiere scheinen eine konstante, mit der Phylogenese in Beziehung stehende Erscheinung zu sein. Dagegen sind, wie die kurze Skizze zeigt, die Bakterienagglutinine auf verschiedene Arten eine viel unregelmäßigere Erscheinung.

SMITH & REAGH[218] nehmen an, dass der Agglutinationscharakter wahrscheinlich quantitativ beeinflusst werde, wenn derselbe Bacillus in verschiedenen Wirten lebt; verdeckte agglutinative Eigenschaften mögen von solchen biologischen und pathogenen Beziehungen vorausbestimmt sein; sie beziehen sich namentlich auf die Fleischvergifter; bei den Streptokokken scheinen thatsächlich solche vom tierischen Organismus abhängige Beziehungen zu bestehen (s. Streptokokken im Anhange d. Abschn.).

Jüngste Untersuchungen PASSINIS[219] zeigen, wie weit Aenderungen auch der biologischen Eigenschaften mit solchen der agglutinativen Fähigkeiten einhergehen können. Ein Serum, hergestellt mit dem fäulniserregenden Buttersäurebacillus (B. putrificus Bienstock) agglutiniert außer Stämmen dieses Bacillus auch solche des Bacillus der Gasphlegmone, wenn derselbe sich in der dem fäulniserregenden B. putrificus analogen Vegetationsform befindet, beweglich, sporulierend, fäulniserregend; das Serum wirkt nicht auf die sporenfreien, unbeweglichen Stäbchen der Kohlehydrate vergärenden Form. Andererseits agglutiniert ein Serum, welches mit der Kohlehydrat vergärenden Kultur des Gasphlegmonebacillus hergestellt ist, diesen in allen seinen, auch der eiweißspaltenden Form, nicht aber den Bacillus putrificus.

Jedenfalls ist die von WASSERMANN gebrauchte Nomenklatur der Partialagglutinine — Mitagglutinine — indifferenter und erscheint die Bezeichnung losgelöst von der naturwissenschaftlichen Systematik; es können mit der »Mitagglutination« morphologische und biologische Aehnlichkeiten im Sinne der Artverwandtschaft zusammenfallen, aber letztere ist nicht als der Grund für die Mitagglutination vorauszusetzen.

Wir hätten somit in einem Immun- resp. auch Krankenserum verschiedene Agglutinine, von denen eines den spezifischen Rezeptoren des Bakteriums entspricht — das Hauptagglutinin — und zahlreiche Partialagglutinine (WASSERMANN) entsprechend den in verschiedener aber in geringer Menge vorhandenen gemeinsamen Rezeptoren für andere Bakterien. Besitzt ein Bakterium wenige oder keine mit anderen Bakterien gemeinsame Gruppen, so wird ein vollkommen spezifisches Agglutinin entstehen, im anderen Falle werden sich zahlreiche Agglutinine finden, wobei das der zur Immunisierung verwendeten Bakterienart entsprechende als Hauptagglutinin erscheinen wird. In dieser Theorie finden die zahlreichen, sich oft diametral widersprechenden Einzelbeobachtungen über ausschließliche oder mehrfache Agglutination von Bakterien zum großen Teil ihre Erklärung. Es wird nicht jedes Typhusimmunserum gleichartig sein, sondere eben abhängig von den Eigenschaften des betreffenden krankheitserregenden oder des zur Immunisierung verwendeten Stammes. Es wird auch nicht jedes Bakterium, coli z. B., von einem Typhusimmunserum mitagglutiniert werden, sondern gerade, wo bei den Stämmen des Bacterium coli außerordentlich zahlreiche Individualitäten bezüglich der Agglutination hervortreten, wird auch nur eines oder das andere oder auch kein Bacterium coli mitagglutiniert.

Diese Theorie ist auch ganz gut mit den weiteren Fortschritten in der Kenntnis der Natur der Agglutinine als Antikörper der bakteriellen Körpersubstanzen, ohne direkte Beteiligung ihrer pathogenen Wirkungen,

vereinbar. Man muss eigentlich staunen, dass bei diesen auf der niedersten Stufe der Organisation stehenden Mikroorganismen noch bezüglich des vegetativen Bestandes ihrer Zellen bereits so mannigfache Differenzen bestehen; die Unterschiede der pathogenen und fermentativen Leistungen erscheinen unseren bisherigen Vorstellungen entsprechender, denn sie machen so und so oft die spezifische Art aus. Thatsächlich ist denn auch der bakteriolytische Immunkörper (vergl. FRIEDBERGER, Bd. IV dieses Handbuches) in viel höherem Maße, man kann sagen, absolut spezifisch.

Nach dieser Auffassung schien es berechtigt anzunehmen, dass das Hauptagglutinin auch immer das in höheren Verdünnungen wirksame sei, wenn nicht die Agglutinabilität nicht nur bei verschiedenen Bakterien sondern auch bei verschiedenen Stämmen derselben Art sehr verschieden wäre.

Diese Erscheinung ist eine Thatsache, welche nicht nur bei der Auswertung eines Serums zu berücksichtigen ist, sondern welcher auch bei der Feststellung differentialdiagnostischer Beziehungen Rechnung zu tragen wäre (vergl. DRIGALSKI, der den GÄRTNERschen Bacillus vom Serum Gesunder 1 : 100 agglutiniert fand). R. PFEIFFER[89] hat ein eklatantes Beispiel dieser Art an zwei Cholerakulturen gleicher Abstammung beobachtet, von denen die eine hochvirulent erhalten wurde, die andere aber nur auf dem Nährboden fortgepflanzt wurde; während die erstere auf ein Testserum vom Titer 1 : 10000 in dieser Weise auch reagierte, wurde die vollständig avirulente Kultur noch bei Verdünnungen von 1 : 200000 agglutiniert. Allerdings giebt es vielleicht auch Wandlungen im verkehrten Sinne; so wird jenes Paracoli, welches frisch aus dem Wasser von STERNBERG[50] kultiviert von einem Typhusimmunserum 1:10000 noch bei 1 : 1000 agglutiniert wurde, dermalen nur mehr von stärkeren Serumkonzentrationen beeinflusst (LIPSCHÜTZ[221], vergl. KRAUS, Spezifität der Präzipitine, dieses Handbuch). Häufig geht mit der Zunahme der Agglutinabilität eine Virulenzabnahme einher (Choleravibrionen), aber auch nicht konstant, sondern wie beim Typhusbacillus kann allem Anscheine nach die Agglutinabilität mit und ohne Virulenzschwankung stark differieren; KLINGER[88] fand Kongruenz.

Außer dem Rezeptorenapparat des Bakteriums kommt aber auch noch dem des tierischen Organismus eine wohl ebenso große Bedeutung für die Konstitution des Agglutinins an Mitagglutininen zu, denn es ist in der Vorstellung EHRLICHS leicht anzunehmen, dass in verschiedenen Tieren nicht dieselben Rezeptoren bestehen, sondern dass infolgedessen ein und dasselbe Bakterium bei verschiedenen Tieren auch ein verschiedenes nicht nur in seiner Höhe sondern auch im Gehalt an Mitagglutininen differierendes Agglutinin liefern wird. WASSERMANN behandelte mit ein und demselben Colistamm Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben und prüfte das Serum auf 15 verschiedene Colistämme; er fand seine Voraussetzung auch erfüllt.

Das Kaninchenserum I agglutinierte in der Verdünnung 1 : 100 außer dem zur Behandlung verwendeten Coli noch zwei Stämme. Das Meerschweinchenserum, das gegen den immunisierenden Stamm gleich wirksam war, wie das Kaninchenserum, agglutinierte auch in der Konzentration 1 : 50 keinen einzigen der 15 Stämme, und das Taubenserum agglutinierte nicht die Colistämme, welche das Kaninchenserum mitagglutinierte, sondern einen anderen Stamm, der von keinem der anderen Sera agglutiniert wurde. Nun könnte bei B. coli

die große Inkonstanz seiner agglutinogenen Substanz beim Resultate mit von Einfluss sein.

R. PFEIFFER[89] fand aber ganz ähnlich verschiedene Konstitutionen des Agglutinins gegenüber Choleravibrionen bei Huhn, Hund und Kaninchen; sämtliche Tiere wurden mit demselben Cholerastamm immunisiert; das Serum zeigte nun bei verschiedenen Stämmen große Unterschiede; den immunisierenden Stamm agglutinierte das Serum vom Huhn 1 : 2000, das des Hundes und Kaninchens 1 : 200, einen anderen vom Huhn 1 : 200, vom Hund 1 : 500, Stamm des Serums vom Kaninchen 1 : 100. Giebt es solche Verschiedenheiten im Hauptagglutinin, so sind solche der Mitagglutinine noch eher zu gewärtigen.

LUBOWSKI & STEINBERG[222] prüften Staphylokokkenimmunsera von Kaninchen auf Mitagglutinine gegen Typhusbazillen und andere Bazillen; bei einem Tier fand sich A_2 für Typhusbazillen = 640, für Paratyphusbazillen B = 160, für Bac. Brügge = 640 und bei einem anderen Tiere mit A_2 für Brügge = 320 blieb A_2 für Typhusbazillen und Paratyphusbazillen unter 20.

Dass bei derselben Tierart die Mitagglutinine außerordentlich schwanken können, zeigen die Untersuchungen LIPSCHÜTZS[23] an drei von verschiedenen Pferden stammenden Typhusimmunseris vom Wiener serotherapeutischen Institute vom Titer 1 : 10000 und 1 : 20000 und von einem aus der Anstalt in Bern (TAVEL); während letzteres und eines der Institutsera eine Reihe von Paracolistämmen agglutinierten, noch in Verdünnungen von 1 : 200, den GÄRTNERschen Bacillus auch 1 : 400, beeinflusste eines derselben auch vom Titer 1 : 20000 gar keinen dieser Stämme; darnach hätte die Höhe des Agglutinationstiters keine Beziehung zur Zahl und Höhe der Partialagglutinine entgegen der Annahme von BRUNS & KAYSER, welche auf Versuche mit dem TAVELschen Typhusimmunserum gestützt, einen Parallelismus zwischen diesen Eigenschaften statuieren möchten (Mitagglutination des Bac. Friedbergensis und des Ganstädter Bac. noch bei 1 : 1000). Bemerkenswert ist nun, dass das vom selben Pferde stammende Typhusimmunserum (Pferd »ZOROASTER«), welches in den Versuchen STERNBERGS einen Paracolistamm (K. B.) noch bei 1 : 1000 agglutinierte, 1903, nachdem das Serum soviel älter geworden war (das Pferd verendete), denselben nicht mehr agglutinierte.

Es finden sich auch Anhaltspunkte, dass die Mitagglutinine eher in der Rekonvaleszenz schwinden als die Hauptagglutinine; es ist noch nicht untersucht ob dieses Verschwinden Teilerscheinung der Abnahme der Wirksamkeit überhaupt ist, die sich bei den um das 10—50fache stärkeren Hauptagglutininen weniger zeigt, oder ob die Mitagglutinine eine größere Labilität besitzen. Gar nicht untersucht ist ferner, wie sich die Mitagglutinine des erhitzten Serums, wie auf bei 62° erwärmte Bakterien verhalten (JOOS' α- und β- Modifikation des Agglutinins und der agglutinogenen Substanz, vergl. Abschnitt VII, S. 729, 736); es ist nicht ausgeschlossen, dass sich hierin noch Unterschiede gegenüber den Hauptagglutininen finden können; auch wäre bei neuerlichen Untersuchungen über die Fällungsgrenzen im Serum auf dieselben Rücksicht zu nehmen.

Ob nicht auch die Krankheit von einem Einfluss insofern ist, dass bei derselben andere, vermehrte agglutinogene Rezeptoren auftreten, wissen wir nicht. Bei den nun bereits älteren Untersuchungen über die Agglutination des Serums künstlich mit abgetöteten Typhusbazillen oder Choleravibrionen geimpfter Menschen konnte darauf noch nicht Rücksicht genommen werden, so dass Vergleichsobjekte fehlen.

Wie im Typhuskrankenserum Mitagglutinine auf andere Bakterien auftreten, so können bei anderen Infektionen Mitagglutinine auf Typhus-

bazillen entstehen. Solche Mitagglutinine gegenüber Typhusbazillen können begreiflicherweise eine nicht immer leicht eruierbare Quelle für Irrtümer bei der GRUBER-WIDALschen Probe werden; es ist nicht schwer sich mit Hilfe dieser »indirekten« Agglutination, wie STERN[223] die durch Mitagglutinine zustande kommende im Gegensatz zur »direkten« (durch das Hauptagglutinin) bezeichnet, die Fälle zu erklären, in welchen trotz positiver Reaktion auf Typhusbazillen keine Typhuserkrankung vorlag, auch keine vorausgegangen war.

So wurde von LOMMEL[224] z. B. ein Fall von Puerperalfieber mit stark positiver WIDALscher Reaktion beschrieben; jüngst veröffentlichten LUBOWSKI & STEINBERG[222] 2 Fälle, in welchen eine Agglutination des Krankenserums auf Typhusbazillen bei einer Verdünnung 1 : 80 bestand, der Krankheitprozess das eine Mal in einer Staphylokokken-, das andere Mal in einer Proteusinfektion bestand; dieselben Autoren fanden auch bei Tierversuchen mit den von den Kranken gezüchteten Bakterien bei einem Proteusserum vom Kaninchen (1 : 80000 f. Proteus) eine Mitagglutination auf Typhusbazillen von 1:1280 und beim Staphylokokkenserum eine Typhusagglutination noch bei der Verdünnung 1:640. Die Autoren kommen zu der auch hier auseinandergesetzten Vorstellung, dass der Ausdruck »Gruppen- oder Familienagglutination« sich nicht halten lasse, sondern dass eine Gemeinsamkeit von Agglutininrezeptoren auch bei Mikroorganismen beobachtet werden kann, die nach ihrem sonstigen Verhalten in ganz verschiedene Gruppen gehören.

So sehr die Mitagglutinine für die diagnostische Verwertung des Krankenserums von Bedeutung sind, so fallen dieselben, soweit solche die bisher bekannten Grenzen einhalten, bei der Verwertung der Agglutination für die Identifizirung eines Bakterium (soweit es Arten angehört, denen die Agglutination als Eigenschaft der Art zukommt) vollständig weg. Wenn das Proteusimmunserum für Proteus einen Wert von über 80000 hat, so haben Mitagglutinine von 1300 keine Bedeutung. Mitagglutinine kommen, wie das Beispiel zeigt, auch bei künstlich erzeugten Immunseris vor, sie sind aber, wenn man den Titer des Serums ausgewertet hat, gemeinhin von so geringer, wenn auch nicht absoluter aber doch relativer Höhe gegenüber dem Hauptagglutinin, dass sie für die Diagnose keine Rolle spielen; KOLLE meint, dass namentlich die Hochtreibung der Immunisierung zwecks Gewinnung hochagglutinierender Sera zur Entstehung von Mitagglutininen beitrage, wie ACHARD.

Es ist nicht zu bestreiten, dass die Thatsache der Mitagglutination imstande ist, die diagnostische Bedeutung der Reaktion im Krankenserum einzuengen und herabzudrücken; unter gewissen klinischen Symptomen wusste man übrigens bereits seit längerer Zeit, dass einer Agglutinationskraft des Krankenserums auf Typhusbazillen keine besondere Bedeutung zukommt. So ist als Teilerscheinung einer Mitagglutination wohl höchstwahrscheinlich die Agglutination der Typhusbazillen bei Jcterus zu betrachten.

GRÜNBAUM[57], KÖHLER, ZUPNIK[226], ECKHARDT[227] beobachteten bei Ikterischen, bei Leberkrankheiten mit Icterus, bei WEILscher Krankheit (ZUPNIK), ECKHARDT auch bei Cholangoïtis, MEGELE[228] bei Leberabszess, LANGSTEIN & MEERWEIN[229] bei Cholangoïtis infolge von Cholelithiasis, ebenso JOACHIM[230], dass das Blutserum stärker Typhusbazillen agglutiniere (1:30—1:20), als es bei Nichttyphösen der Fall ist. EISENBERG & KELLER sahen[231] Agglutination der

ARLOINGschen Tuberkelbazillen bei Icterus einmal 1:500, das andere Mal 1:50. Die Agglutinationskraft der Galle ist, wie bereits angeführt, sehr wechselnd, teilweise ganz negativ HONL[235a]; KÖHLER[232] fand die Galle von Menschen und Tieren ohne Typhusinfektion agglutinierend auf Typhusbazillen besonders bei konzentrierterer Beschaffenheit derselben Gallenstauung durch Ligatur des Duct. choledoch.), auch manchmal nach intravenöser Injektion von taurocholsaurem Natron; neuerliche Untersuchungen KÖNIGSTEINS über die Galle und das Blutserum bei Icterus experimentell-hämolytischer, bei Cholecystitis, Carc. hep., Cirrh. hep. u. s. w.) ergaben ganz negative Resultate. ECKHARDT fand in einem Falle, wo das Serum positiv war, die Galle Fistel) negativ. Dieselben Resultate wie KÖNIGSTEIN erhielten GILBERT & LIPMANN[233], indem sie in 30 Fällen von Icterus nur zweimal eine positive WIDALsche Reaktion erhielten; es ist daher unverständlich, wie so die Autoren für diese beiden positiven Fälle eine Typhusinfektion der Gallenwege annehmen.

STEINBERG[234] hat bei 22 Fällen von Icterus 15 mal gar keine nennenswerte Typhusagglutination gefunden, 7 mal $A_2 = 40 - 80$, in 2 Fällen mit höherer Agglutination war vor Jahren Typhus vorausgegangen. Auch KREISSL erhielt wiederholt bei Ikterischen nur negative Resultate und erwähnt speziell eines solchen Falles von schwerer fieberhafter Gastroenteritis, mit katarrhalischem Icterus und positiver Diazoreaktion.

O. ROSTOSKI[215] teilt mit, dass LÜDKE unter 30 Fällen von Icterus 17 mal Agglutination auf Typhusbazillen bei 1 : 20, dagegen 9 mal bei 1 : 50 beobachtet hat; bei vielen Fällen soll sich die Agglutination bei Untersuchung einer großen Zahl von Bakterien nur auf B. typhi bezogen haben. ROSTOSKI sah die Reaktion bei einem Falle von katarrhalischem Icterus noch bei 1 : 1000.

JOACHIM[230] konnte ein paratyphusartiges Stäbchen in einem Falle aus der Milz kultivieren, welches vom Serum 1 : 40 agglutiniert wurde, und fand im Blutserum des Kranken Agglutination außer für Typhus auch für Choleravibrio und Pyocyaneus 1 : 60—1 : 80).

Es liegt nahe, dass wie in diesem Falle, auch in den anderen teils unbekannte Erreger des fieberhaften Icterus, teils bei der Entzündung der Gallenwege u. s. w. eingedrungene Bakterien die Quelle für ein Agglutinin wurden, welches Mitagglutinine für den Typhusbacillus besaß. Auch STERN[223] spricht die Ansicht aus, dass die bei Icterus zuweilen vorkommende erhöhte agglutinierende Wirkung des Blutserums nicht durch den Icterus sondern durch eine ihn begleitende respektive ihn verursachende Infektion hervorgerufen wird. LUBOWSKI & STEINBERG[222] beziehen den Fall MEGELES speziell auf eine Staphylokokkeninfektion mit Mitagglutination von Typhusbazillen und sprechen die Vermutung aus, dass zwischen der Typhusagglutination bei WEILscher Krankheit und den Angaben, dass es sich bei dieser Krankheit um eine Proteusinfektion handle, eine Analogie zu ihrer früher citierten Beobachtung vorliege.

Als eine andere Quelle für mehrfache Agglutinine ist ferner die Mischinfektion zu bezeichnen, was bereits frühzeitig bekannt war; so fanden WIDAL & SICARD bei mehrfacher Immunisierung (Typhusbazillen und Choleravibrionen mehrfache Agglutinine beim Meerschweinchen. Das genauere Studium derselben hat in den letzten Jahren wichtige Unterschiede gegenüber den Mitagglutininen ergeben.

Auch hier bildete die häufige Coliagglutination bei Typhus einen Ausgangspunkt, und zwar die in höheren oder ebenso hohen Werten als für Typhusbazillen vorkommende, welche mit der schematischen

Vorstellung der Gruppenreaktion nicht zu erklären war, nach welcher das Hauptagglutinin den ätiologisch bedeutungsvollen Bakterien zukomme.

So fanden BIBERSTEIN & STERN in 5 Fällen das Serum Typhöser gegen Colibazillen wirksamer als gegen Typhusbazillen. Sie erwogen denn auch die Wahrscheinlichkeit, dass in solchen Fällen eine Sekundärinfektion von Darmgeschwüren her vorliege. In derselben Weise fassten WIDAL & NOBÉCOURT[236] ihren Typhusfall auf, bei dem in der Rekonvaleszenz Typhusbazillen 1:20, Colibazillen 1 : 12000 agglutiniert wurden, und COURMONT die Coliagglutination bei Tuberkulose. Hier ließen die vielen Unterschiede zwischen Tuberkel- und Colibazillen, abgesehen von der geringen Menge der Agglutinine gegenüber Tuberkelbazillen, an eine Gruppenreaktion nicht denken. Offenkundig ist endlich die Mischinfektion, wenn verschiedene Bakterien kultiviert wurden, für die sich Agglutinine fanden, z. B. SAQUÉPÉE[237] 2 Typhusfälle mit Bac. mesentericus, einmal im Blute, einmal im Sputum, $A_2 = 50$; andere Typhuskranke derselben Epidemie, welcher Sommerdiarrhöen mit demselben Bacillus vorausgegangen waren, hatten nur $A_2 = 15$.

Von DINEUR[238], CASTELLANI[239], KRETZ[240] u. a. wurde konstatiert, dass auch bei menschlichen Sekundärinfektionen mit Staphylokokken oder Streptokokken oder Pyocyaneusbazillen die Typhusagglutinine erhalten bleiben. KAYSER meint allerdings, dass das späte Auftreten von Typhusagglutininen in seinem Falle mit der Mischinfektion durch Staphylokokken zusammenhänge. Für sekundäre Coliinfektion bei Typhus wurde namentlich auch der Umstand angeführt, dass das Serum typhöser Colistämme vom selben Kranken leichter und häufiger agglutiniere, dem allerdings auf Grund ausgedehnter Untersuchungen von KÖHLER & SCHEFFLER, wie bereits angeführt, widersprochen wurde. CASTELLANI studierte die Frage der Mischinfektion an der Hand gleichzeitiger Immunisierungen in der Weise, dass er das Serum mit der EHRLICHschen Methode der spezifischen Absorption der Agglutinine durch die entsprechenden Bakterien prüfte. Er immunisierte Kaninchen gleichzeitig mit Bacillus typhi, Bacterium coli und Bac. pseudodysentericus oder mit einzelnen derselben allein. Die spezifische Absorption mit den zur Immunisierung verwendeten Bakterien ergab, dass, während das entsprechende Agglutinin durch die homologen Bakterien vollständig erschöpft werden konnte, die anderen, den gleichzeitig mit zur Immunisierung verwendeten Bakterien entsprechenden Agglutinine vollständig erhalten blieben, z. B. Agglutinin für Typhusbazillen durch Eintragung von Typhusbazillen erschöpft, während Agglutination auf Coli und Pseudodysentericus erhalten bleibt. Fanden sich jedoch in einem Serum, erzeugt durch Immunisierung mit einem einzigen Bakterium, auch Agglutinine für andere, Mitagglutinine, so verschwinden die letzteren mit der Ausfällung des Hauptagglutinins durch das homologe Bakterium. Diese Resultate entsprechen den früher gegebenen theoretischen Voraussetzungen für das Zustandekommen der Mitagglutinine. Es ist sehr einleuchtend, dass bei der Zusammensetzung des Hauptagglutinins aus Partialagglutininen letztere mit der Erschöpfung des ersteren ebenfalls verschwinden. TOTSUKA[240] bestätigte dieselben Verhältnisse für die Colimitagglutinine eines Typhusserums.

Mit Hilfe der Absorptionsmethode (CASTELLANIS Versuch) konnte nun der für die Praxis der klinischen Serodiagnostik wichtige Nachweis erbracht werden, dass auch hohe Agglutinationswerte im Krankenserum von Mitagglutininen herrühren können.

So konnte Jürgens[22] die hohen Agglutinationswerte für Paratyphus Typus B, welche er bei der Typhusepidemie in Trier beobachtete, als Mitagglutination erweisen. Von 24 Fällen fanden sich 22 mal außer Agglutination für Typhusbazillen auch solche für Paratyphus Kurth. Der Agglutinationswert für letzteren blieb meist hinter dem für Typhusbazillen zurück. In einzelnen Fällen aber, namentlich im Anfang der Erkrankung und auch in der Rekonvaleszenz, fanden sich sehr hohe Werte, z. B. 1 : 1000 auf Typhusbazillen, 1 : 1500 auf Paratyphus oder Typhus 1 : 50, Paratyphus 1 : 400.

Bei einem Serum, welches Typhus 1 : 5000, Paratyphus 1 : 4000 agglutinierte, ergab die Absättigung mit Typhus Typhusagglutination 1 : 2000, Paratyphus 1 : 500, die Absättigung mit Paratyphus Typhusagglutination 1 : 5000, Paratyphus 1 : 1000. Dass die Absättigung mit Typhusbazillen nicht zum vollständigen Verschwinden des Agglutinins führte, rührt daher, dass dieselbe nicht so weit wiederholt und fortgesetzt wurde, wie es nach Eisenberg & Volk notwendig ist (vgl. S. 746). Der Versuch zeigt aber deutlich, wie mit dem Sinken des Typhusagglutinins im noch höheren Maße das Agglutinin für Paratyphus schwindet von 4000 auf 500, was bei einer Mischinfektion nach Castellani nicht der Fall ist.

Versuche mit Kaninchenserum ergaben ebenfalls bei der Immunisierung mit Typhusbazillen einen relativ hohen Wert auf Paratyphus : f. Typhus 600, Paratyphus 200, und bei der Immunisierung mit Paratyphus ebenso relativ hohen für Typhus : f. Paratyphus 800, Typhus 400. Ganz entsprechend den Angaben Castellanis schwindet bei der Absättigung des Hauptagglutinins das Nebenagglutinin, während bei der Absorption des letzteren das Hauptagglutinin nicht beeinflusst wird.

Diese Beobachtungen zeigen, dass weder die langvertretene Voraussetzung, dass die stärkere Agglutination für einen Mikroben seine agglutinogene (infektiöse) Bedeutung involviere, für Krankensera absolut richtig ist, noch dass zwei hochwirksame Agglutinine unbedingt auf eine Mischinfektion zu beziehen sind.

Jürgens fand eine Bestätigung seiner Auffassung durch die Bestimmung des Schutzwertes der Krankensera; während der Titer für Typhusbazillen 0,008—0,002 betrug, war der für Paratyphusbazillen von dem der normalen Sera nicht verschieden.

Ebenso konnte Korte[241] in seinen zwei Fällen von Paratyphus zeigen, dass die Mitagglutination für Eberthsche Bazillen, welche das Serum 1 : 80 zeigte, nach Absorption durch Paratyphusbazillen vollständig verschwand. Die Beobachtungen sind wichtig, da sie zeigen, dass bei Typhus und typhusähnlichen Erkrankungen selbst höhere Agglutinationswerte für sich noch nicht beweisend sind, dass für zwei Krankheitserreger, Typhus und typhusähnliche Bazillen, solche vorkommen, die nicht von Mischinfektion herrühren. In analogen Fälllen von Hünermann, Conradi, Drigalski & Jürgens[242], Sion & Regel[243], auch Zupnik & Posner[244] ließ der bakteriologische Nachweis von nur Paratyphusbazillen die Mischinfektion ausschließen.

Auch für die Ruhrbazillen scheint nach Jürgens[245] die spezifische Absorption eine Differenzierung der Agglutinine zu gestatten; als Erreger einer Ruhrepidemie hat Jürgens einen Bacillus analog dem Flexnerschen Bacillus nachgewiesen, welcher vom Serum der Kranken und Rekonvaleszenten in starken Verdünnungen (1 : 200, 1 : 500 und darüber) agglutiniert wurde; daneben bestand auch Agglutination auf den Bac.

Kruse, allerdings bei geringeren Verdünnungen. Bindung der Agglutinins durch Kruse ließ das auf FLEXNER unbeeinflusst, umgekehrt sank bei Bindung durch Flexner auch der Agglutinationswert für Kruse.

Die Methode der spezifischen Absorption (CASTELLANIscher Versuch) könnte somit sicher die Differentialdiagnose zwischen Mitagglutininen und selbständigen Spezialagglutininen gestatten, wenn nicht die Möglichkeit bestünde, dass auch Mitagglutinine anderer Abstammung vorliegen könnten. KORTE macht mit Recht darauf aufmerksam, dass in einem Falle ein Mitagglutinin für Typhusbazillen vorhanden sein könne, welches von einem anderen Bakterium herrührt (s. Fälle von Proteusinfektion LUBOWSKI & STEINBERG) und nicht vom Paratyphusbacillus, daher bei der spezifischen Absorption durch letzteren erhalten bleiben würde.

Weitere Untersuchungen haben denn auch ergeben, dass die Absorptionsmethode nicht absolut die weitgehenden Schlüsse gestattet, dass auch allem Anscheine nach mit Haupt- und Mitagglutininen einerseits, mit den Spezialagglutininen bei Mischinfektionen, wie man dieselben bezeichnen könnte, anderseits noch nicht alle Möglichkeiten für das Vorkommen mehrfacher Agglutinine erschöpft sind. Es sei zunächst erinnert, dass bereits BORDET selbständige Agglutinine im Normalserum des Pferdes mittels spezifischer Absorption nachgewiesen hat (vgl. S. 672). Weitere Einblicke in diese Verhältnisse geben die Untersuchungen von POSSELT & SAGASSER[52], sowie die jüngst veröffentlichten Arbeiten von HETSCH & LENTZ[60]. POSSELT & SAGASSER untersuchten mit Hilfe der Absorption die Agglutinine für Typhusbazillen, Colibazillen, Choleravibrionen und Dysenteriebazillen in normalen Seris, sowie in denen von Typhus- resp. Dysenteriekranken und in tierischen Immunseris; ihre Resultate gehen dahin, dass verschiedene Nebenagglutinine sich in ihrer Bindungsfähigkeit ganz selbständig verhalten, wie die Normalagglutinine bei BORDET und die Spezialagglutinine bei Mischinfektionen.

Im normalen, sowohl menschlichen als im Tierserum fanden sie mehrfache Agglutinine für die genannten Bakterien, ebenso auch in den Immunseris und Krankenseris; sie finden bei der Immunisierung neben der Steigerung des Hauptagglutinins auch eine Steigerung der Nebenagglutinine. Die letzteren sind bei manchen Typhusseris, bei Coli- und Choleraimmunseris auffallend hoch. So hatte ein Typhusimmun-Meerschweinchenserum vom Titer 12000 Nebenagglutinine für Cholera 4000—4500, für Dysenterie 3500—4000, ein menschliches Typhusserum vom Titer 230 Coliagglutinin 60—80, Choleraagglutinin 90—100. Bei der Absättigung des Hauptagglutinins finden dieselben nun durchwegs, dass die Nebenagglutinine erhalten bleiben, ja nicht nur das, sondern auch, dass die Nebenagglutinine in ihrer Stärke nicht unbedeutend zunehmen. Ein Typhusimmunserum vom Titer 100 mit Nebenagglutinin Coli 10, Cholera 20, Dysenterie 20 zeigt nach vollständiger Absorbierung des Typhusagglutinins durch Typhusbazillen Coliagglutinin 35—40, Cholera 40—45, Dysenterie 40. Ein Typhusimmunserum vom Pferde mit dem Titer 15000—20000 Nebenagglutinine für Coli 300, für Cholera 640, für Dysenterie 80 ergiebt nach vollständiger Erschöpfung des Typhusagglutinins auf Θ, für Coli 700—800, für Cholera 2500—3000, für Dysenterie 300—400. Aus den Versuchen über Absorption der Nebenagglutinine sei noch angeführt: Dasselbe Typhusserum vom Titer 100 zeigt nach kompletter Absorption des Coliagglutinins für Typhus einen Titer 150, für Cholera 40,

für Dysenterie 35—40; das hochwertige Typhuspferdeserum nach Eintragung von Choleravibrionen für Typhusbazillen einen Titer von 30000 gegen früher 15000—20000, für Coli 500 gegen früher 300, für Dysenterie 300 gegen früher 80. Nur ganz vereinzelt fand sich ein Sinken des Nebenagglutinins im Absorbat des Hauptagglutinins (im Dysenterieserum sinkt bei Absorption mit Dysenteriebazillen das Typhusagglutinin).

Im Gegensatz zu CASTELLANI, JÜRGENS und KORTE finden die Autoren hinsichtlich der Absorption des Hauptagglutinins und der Nebenagglutinine keinen prinzipiellen Unterschied, indem dieselben jeweilig sich als gleichmäßig selbständig erweisen, ja sogar nach Absorption des Agglutinins in ihrem Werte ansteigen. Hierfür könnte an die Möglichkeit des Ausfalls von irgendwelchen hemmenden Substanzen gedacht werden; eine Analogie wäre die Beobachtung PICKS[246], welcher bei der Ausfällung eines Typhusimmunpferdeserums vom Titer 1 : 20000 durch Bakterienkoaguline in der über dem Niederschlag stehenden Lösung vollständige Agglutination für Typhusbazillen bei 1 : 40000 fand. Sehr auffällig ist, dass die Steigerung konstant eintrat.

Von Dr. GASIOROWSKI am Wiener serotherapeutischen Institute vorgenommene, noch nicht publizierte Untersuchungen an Pferdeseris, normalen sowie an Immunseris ergaben, dass sich in normalen Seris (5) ebenso hohe Agglutinine finden können wie im Immunserum, z. B. für Coli 350, für Paracoli 1000, für Cholera 300—350. Die hohen Werte POSSELT & SAGASSERS fanden sich nicht; auch trat nie nach Absorption z. B. durch Typhusbazillen eine Erhöhung der restierenden Agglutinine ein; nur teilweise wurde ein Sinken der Nebenagglutinine beobachtet, im Immunserum, wie in den normalen Seris, blieben andere Agglutinine unbeeinflusst.

Die Selbständigkeit von Nebenagglutininen in ihrer Bindungsfähigkeit konstatierten auch HETSCH & LENTZ[60].

Diese Autoren verfolgten die im Normalserum sowie im Choleraimmunserum eines Pferdes vorkommenden Nebenagglutinine für andere Vibrionen und fanden, dass während der Immunisierung mit Choleravibrionen eine Steigerung solcher normal vorhandener Agglutinine neben der der Choleraagglutinine stattfände, und dass neue Agglutinine auf bisher nicht agglutinierte Stämme auftraten. Die Nebenagglutinine sind nie so bedeutend (ca. 1 : 200 bei einem Titer von 1 : 10000 für Choleravibrionen), dass sie den Wert der Immunsera als spezifisch diagnostisches Hilfsmittel beeinträchtigen könnten. Sie kamen ferner zu dem Resultate, dass eine völlige Ausfällung der spezifischen Agglutinine aus einem hochwertigen Choleraimmunserum nicht gelänge, dass dabei der Ausfall der nicht homologen Agglutinine entweder Θ oder doch sehr gering wäre, auch nicht gleichmäßig erfolge, indem nur immer die Agglutinine des einen oder des anderen Stammes bis zu einem gewissen Grade mit ausgefällt wurden, während die anderen Agglutinine in ihrem Bestande voll erhalten blieben. Sie halten daher die Ausfällungsmethode für von kaum praktischem Werte.

Auch die Untersuchungen von POSNER & ZUPNIK[244] lieferten ein abweichendes Verhalten; die Autoren fanden bei 5 als Paratyphus gedeuteten Fällen, dass 3mal Paratyphusbazillen, 2mal Typhusbazillen sämtliche agglutinierende Eigenschaften erschöpften; bei einem sicheren Typhusserum jedoch konnte die Agglutinationskraft sowohl durch Typhus- wie durch Paratyphusbazillen, durch beide jedoch nur partiell

schöpft werden. Die Autoren schließen, dass für diagnostische Zwecke m Krankenbett nach den bisherigen Erfahrungen die Methode kaum i verwerten sei. Nach den früher angeführten Resultaten, die JÜRGENS, ORTE erhielten, scheint es aber doch, dass unter gewissen Verhält-issen vielleicht gerade bei Typhus und typhusähnlichen Erkrankungen, ei Dysenterie, die Methode zu empfehlen ist.

Die übereinstimmenden Ergebnisse POSSELTS & SAGASSERS sowie die on HETSCH & LENTZ sagen, dass es in tierischen Immunseris sowie n Krankenserum heterologe Agglutinine giebt, welche keine Bin-ungsfähigkeit für die zur Immunisierung verwendeten resp. bei der rankheit beteiligten Bakterien besitzen, sich ebenso selbständig ver-alten, wie jene durch Mischinfektionen veranlassten Agglutinine. Die-elben sollten daher auch in der Bezeichnung von den Partialagglutininen der Mitagglutininen differenziert werden; sie könnten als »heterologe« ebenaglutinine oder als Nebenagglutinine kurzweg (SAGASSER POSSELT) unterschieden werden.

Für ihre Entstehung passen die Vorstellungen über die der Partial-gglutinine nicht; man wird veranlasst, für ihre Entstehung die An-ahme zu machen, dass außer den durch die Bindung agglutinogener ubstanz, welche bei der Immunisierung resp. Infektion zur Resorption ekommen ist, an Zellrezeptoren entstandenen Agglutininen mit identischer aptophorer Gruppe (homologe Agglutinine) auch andere Rezeptoren erwandter Qualität frei werden; zum Teil scheinen es normale Agglu-nine zu sein, deren Produktion durch den adäquaten Reiz gesteigert ird; vielleicht hätte man sich dieselben an demselben Protoplasma zu enken, an welchem die homologen Rezeptoren sitzen.

Wir haben allerdings wenig Beispiele dafür, dass ein Rezeptoren-pparat durch den Reiz einer nicht homologen haptophoren Gruppe ır Sekretion angeregt wird; darüber wäre zu erinnern an die Beob-chtungen VERNAYS[246] über die gegenseitige Wirkung aufeinander-lgender Immunisierungen, welcher eine Abhängigkeit des Coliaggluti-ns von der Immunisierung mit Typhusbazillen fand. Am ähnlichsten erhielte sich's in der Beobachtung von OBERMEYER & PICK[79], welche s Entstehen eines heterologen Präzipitins betrifft, nachdem seine Bil-ung einmal durch homologe Immunisierung angeregt war und nun ein emdartiger Eiweißkörper einverleibt worden ist; dieselben sahen näm-ch beim Kaninchen, dass nach einer vor Monaten stattgefundenen mmunisierung mit Rinderserum bereits verschwundene Präzipitine auf e Injektion von Pferdealbumosen wieder auftraten; das Serum des ieres enthielt nicht nur Pferdeserumpräzipitine, sondern auch Rinder-räzipitine; dieselben waren in einer solchen Stärke vorhanden, dass e nicht als Partialpräzipitine betrachtet werden konnten. Auch die eobachtung v. DUNGERNS[248] könnte hierher gezählt werden, nach wel-ler unter mehreren Kaninchen, die mit Majaplasma behandelt worden aren, eines ein Serum besaß, das außer Majaplasma auch Octopus-lasma präzipitierte.

Ueber diese heterologen Nebenagglutinine wissen wir noch wenig; ist möglich, dass sie häufiger vorkommen, dass manche Mitagglutinine ach ihren Bindungsverhältnissen hieher zu rechnen wären, z. B. die yphusagglutinine des Staphylokokkenserums (LUBOWSKI & STEINBERG).

Allem Anscheine nach erreichen auch sie in hochwertigen Immun-eris keine nennenswerte Höhe (HETSCH & LENTZ) und kämen nur bei er diagnostischen Prüfung des Krankenserums zur praktischen Be-

erkrankung; bei ihrem selbständigen Bindungsvermögen könnten sie eine Mischinfektion vermuten lassen, wenn nicht gar ein solches Agglutinin auch als Hauptagglutinin imponiert; bei niederen Werten für das Hauptagglutinin wäre dies möglich; v. SAGASSER & POSSELT geben hohe Zahlen für solche Nebenagglutinine an, namentlich für Choleraagglutinine; ob da nicht einer besonders leichten Agglutinabilität der verwendeten Cholerakultur bei der Auswertung eine Rolle zufällt, wäre möglich (der niedere Titer, den das choleraimmunisierte Kaninchen [1 : 100] erreichte, könnte damit zusammenhängen). Zweifellos kann für ihr Auftreten angenommen werden, dass ebenso wie für das der Mitagglutinine auch für diese sowohl der Rezeptorenapparat des Bakteriums, als die Tierart, auch die Individualität des Tieres eine Bedeutung haben wird.

Für die Frage der Spezifizität der Agglutination ist es sehr wichtig, ob einer Bakterienart die Agglutinationsfähigkeit als Arteigenschaft zukommt, d. h. ob sämtliche Stämme durch das mit einem Stamme hergestellte Immunserum in einer annähernd gleichen Intensität beeinflusst werden. Es war zweifellos ein Fehler, sich nicht systematisch über die Agglutinationsverhältnisse bei den einzelnen Bakterienarten Klarheit verschafft zu haben, sondern die bei gewissen Arten zweifellos vorhandene Spezifizität auch bei anderen angenommen zu haben. Das Chaos der widersprechenden Angaben über die Mitagglutination des B. coli und der Typhusbazillen sind ein Beispiel; wie früher bereits angeführt, zeigen bezüglich des B. coli alle Untersuchungen, dass dasselbe eine große Inkonstanz seiner agglutinablen Substanz besitzt, womit die älteren und neueren Untersuchungen ESCHERICHS und seiner Schüler, PFAUNDLER, LEE SMITH[212], G. CAMY[247] von der Individualisierung des Bact. coli, von seiner Variabilität bei Krankheit, seiner Beeinflussbarkeit durch verschiedene Eingriffe (Kalomel), der Desindividualisierung bereits nach einer Passage gut übereinstimmen. Untersuchungen TOTSUKAS[240] zeigen von den steten Schwankungen der Colistämme an ein und demselben Individuum; er fand, dass die Zahl der von einem Serum beeinflussbaren Stämme im Verlaufe einiger Wochen stark wechselt. Von 32 an einem Tage aus dem Stuhle gezüchteten Coliarten waren 17 auf ein mit einem Coli von demselben Tage hergestelltes Immunserum empfindlich; nach 4 Wochen waren es von 32 nur mehr 8, ihre Zahl wechselt jede Woche. Die Annahme, dass beim Bact. coli die agglutinable Substanz im hohen Maße durch verschiedene uns allerdings nicht näher bekannte Umstände beeinflussbar und veränderlich ist, würde das vielfach konstatierte individuelle Verhalten des Bact. coli vollständig erklären.

Diese Inkonstanz der agglutinablen Substanz bei Coli führt aber auch bei der künstlichen Kultur nicht zu einer Gleichartigkeit. ROTHBERGER, DURHAM[216] konnten keinen nennenswerten Unterschied in der Agglutinabilität älterer und jüngerer Colikulturen finden.

Schwer agglutinable Typhus- oder Cholerastämme werden im Gegensatz bei längerer künstlicher Kultur leichter agglutinabel; wenn es gestattet ist, aus diesem differenten Verhalten auf verschiedene Ursachen für die jeweilige schwere Agglutinabilität oder Inagglutinabilität zu schließen, so dürfte dieselbe in beiden Fällen verschieden sein. Wie weit biologische und pathogene Eigenschaften möglicherweise auf die agglutinativen Einfluss haben können, wurde bereits angedeutet (PASSINI, SMITH & REAGH).

Mit der Veränderlichkeit der agglutinablen Substanz kann sich eine leichtere oder schwerere Agglutinierbarkeit verbinden, wodurch gelegentlich scheinbar zusammengehörige Beziehungen sich ergeben können. In der Gruppe der Paratyphen und der Fleischvergifter scheinen solche wechselnde Verhältnisse zu bestehen; verschiedene Autoren, die sich da mit der Aufstellung von Gruppen beschäftigten, kamen zu jeweils verschiedenen Zusammenstellungen. Die Gruppen De Nobeles[249], Trautmanns[250] und Drigalskis[251] der zusammengehörigen Fleischvergifter decken sich durchaus nicht. Immerhin scheint es, dass einzelnen der hier in Frage kommenden Bakterien mehr oder weniger die Agglutination als spezifische Arteigenschaft zukommt, so außer beim Typhusbacillus, dem Paratyphus Typus A und B (die zahlreichen Fälle, wo das Krankenserum diesen Bacillus agglutinierte). Hier müssen noch neuerliche, auf alle in Frage kommenden Verhältnisse bezugnehmende Untersuchungen Klärung bringen.

Eine gewisse Ähnlichkeit in einer besonderen Variabilität der agglutinablen Substanz scheint den Streptokokken zuzukommen, nicht so weit gehend, dass die Agglutinationsfähigkeit nur individuelle Eigenschaft ist, aber doch so, dass sich die Agglutinabilität auf Streptokokken aus denselben äußeren Verhältnissen beschränkt z. B. Streptokokken von Gelenkrheumatismus (Meyer[252]), von Scharlach (Salge & Hasenknopf[253], Moser & Pirquet[254]), von Variola und Vaccine (de Waele & Sugg[338]) von derselben Tierart, an die sie durch Passage gewöhnt wurden. Neufeld nimmt zwar Virulenzunterschiede als die Ursache dafür an, dass ein Streptococcus von Scharlach, der durch ein mit solchen erzeugtes Immunserum agglutiniert wird, die Agglutinabilität durch Scharlachstreptokokkenserum nach Passage durch die Maus verliert; es ist schwer sich vorzustellen, dass der aus der menschlichen Leiche kultivierte Streptococcus nicht virulent sein sollte.

Bei der Gruppe des Tuberkelbacillus und der säurefesten Bacillen scheinen die zahlreichen Mitagglutinine eine Spezifizität einstweilen nicht erkennen zu lassen (Koch, Wassermann).

Es ist ein großes Verdienst Kolles, dass er durch systematische Untersuchungen bei einzelnen Bakterienarten die jeweiligen Agglutinationsverhältnisse klarlegte und damit die Anschauung über die Spezifizität der Agglutination auf eine sichere Grundlage brachte.

Die Spezifizität der Agglutination hängt somit ab

1. von der Bakterienart, insofern ob derselben ein typischer Rezeptorenapparat zukommt.

Fehlt ein typischer Rezeptorenapparat, ist die aglutinogene Substanz variabel, so kann von einer Agglutination als Arteigenschaft nicht die Rede sein; sie besteht nur für einzelne Stämme, eventuell auch mehrere derselben Herkunft.

2. von dem die Antikörper liefernden tierischen Organismus, wobei sowohl Tierart als Individualität, normaler und kranker Organismus von Bedeutung sein werden.

Kolle[59] empfiehlt zur Herstellung agglutinierenden Serums mit Recht die Auswahl solcher Tiere, welche normal geringe agglutinierende Eigenschaften in ihrem Serum besitzen.

3. von der Höhe der Agglutinationskraft, von der Stärke des Hauptagglutinins als dem Träger der Spezifizität; weil die Bedingungen

1 und 2 nicht immer in absoluter Weise vorhanden sind, so kommt es doch auch zur Entwicklung von Neben- resp. Mitagglutininen, welche bei einem schwachem Hauptagglutinin ein Resultat trüben können; es empfiehlt sich daher dringend ein sogenannt hochwertiges Serum; die Höhe lässt sich nicht absolut festsetzen, sie wird bei den einzelnen Bakterien verschieden sein; da beim Pestbacillus z. B. Forderung 1 und 2 vorhanden ist resp. leicht zu erfüllen ist, so wäre ein Serum von 1 : 1000 weit über die notwendige Stärke, für Typhusbazillen wäre es zu schwach, da wir wissen, dass Paracoliarten noch bei 1 : 1000 agglutiniert werden können. Für die Bestimmung des Dysenteriebacillus (Kruse-Shiga) verlangen Lentz & Martini[255] ein Serum von 1 : 600, Kolle für Cholera 1 : 10000 u. s. w. Genaue vergleichende Studien lassen die Stärke, die ein Testserum besitzen soll, eruieren. Krankenserum ist weder bei Dysenterie (von Lentz betont) noch überhaupt ein geeignetes Testserum. Das Serum muss bis an seinen Grenzwert austitriert sein.

Wenn unter diesen Voraussetzungen ein Mikroorganismus noch mit Serumverdünnungen, welche dem Grenzwerte nahestehen, agglutiniert wird, so kann man mit Bestimmtheit annehmen, dass er mit dem zur Herstellung des Serums verwendeten identisch ist.

Es erübrigt noch aufmerksam zu machen, dass die Prüfung streng quantitativ und am besten makroskopisch erfolgt; wenn auch die mikroskopische Methode immer noch empfohlen wird, so ist doch gerade bei solchen Prüfungen die makroskopische vorzuziehen; die vergleichenden Tabellen Hugo Bruns & G. Kaysers[192] lassen manchmal erkennen, dass Nebenagglutinine nur in stärkeren Konzentrationen makroskopisch wirken, während die mikroskopische Agglutination noch um mehrere Staffeln weiter reicht. Vielleicht wird die Verwendung des Fickerschen oder eines ähnlichen Präparates gleichmäßigere Resultate geben.

Unter Berücksichtigung aller skizzierten Faktoren ist denn auch, wie Kolle es vor zwei Jahren in diesem Handbuch (Bd. I, S. 301 ff.) hervorgehoben hat, ein hochwertiges agglutinierendes Serum ein absolut zuverlässiges Mittel für die Identifizierung resp. Differenzierung von Bakterien. Es giebt nur eine Quelle für Irrtümer, das ist die Inagglutinabilität resp. mangelhafte Agglutinabilität eines Stammes, dessen Art die Agglutination als typische Eigenschaft zukommt, darüber siehe S. 752 »Ueber Inagglutinabilität von Bakterien«. Viel komplizierter verhält sich die Serodiagnostik der Krankheit; es steht für dieselbe ja gewöhnlich nur das in seinem Gehalt an Agglutininen unbekannte Serum zur Verfügung. Wie aus den früher angeführten Beobachtungen hervorgeht, so lässt sich eine absolute Grenze, von welcher an die Agglutination als spezifisch zu betrachten ist, nicht angeben, außer dass die Höhe derselben doch über der im allgemeinen bei Normalagglutininen verkommenden stehen soll; immer sollen die Grenzwerte bestimmt werden. Da die Anwendung der Reaktion sich doch hauptsächlich auf Typhus und typhusähnliche Erkrankungen erstreckt, so wird der Nachweis von mehreren Agglutininen und ihre Differenzierung durch das spezifische Bindungsvermögen (Castellani) nach dem Beispiele Jürgens und Kortes angezeigt sein, oder wie Wassermann und Totsuka sich ausdrücken, an Stelle des sichtbaren Agglutinationsphänomens die quantitative Bestimmung der gebundenen Agglutininmengen zu setzen. Ist aus dem Kranken gleichzeitig ein Bakterium kultiviert worden, so wird seine ätiologische Bedeutung durch

den Nachweis einer Agglutination desselben mit dem Krankenserum wesentlich gestützt werden (so z. B. Fleischvergiftungen, infektiöse Darmkatarrhe [Colicolitis Escherich] u. s. w.)

Ausbleiben, Fehlen einer Agglutination hat keine ausschlaggebende Bedeutung; in solchen Fällen sowie bei sehr leichten Erkrankungen in Epidemieen oder gar um Gesunde als eventuell infizierte Personen zu eruieren, ist nur das Kulturverfahren anzuwenden, da bei leichten Erkrankungen Agglutination ganz fehlen kann (trotz Bazillennachweis Jürgens'[22]).

Ueber die Verwendbarkeit der Serodiagnostik bei verschiedenen Bakterien und Krankheiten (Gruber-Widalsche Reaktion) soll im folgenden nach den einzelnen Bakterien kurz berichtet werden.

Anhang.

Serodiagnostik verschiedener Bakterien.

Typhusbacillus.

Die Agglutination der Typhusbazillen wurde aus verschiedenen Gründen, nicht zum wenigsten ob der praktischen Bedeutung der Gruber-Widalschen Reaktion mannigfaltig studiert; als Prototyp der agglutinablen Bakterien wurde derselbe zu den zahlreichen experimentellen Untersuchungen verwendet; in der vorstehenden Darstellung sind denn auch alle für die Serodiagnostik wesentlichen Punkte bereits angeführt, so dass nur eine kurze Zusammenstellung erübrigt.

Die Identifizierung der Typhusbazillen kann durch ein hochwertiges Immunserum von einem Mindestwerte von 1:10000—1:20000 sicher vorgenommen werden. Der Vorschlag Kayser & Bruns[192] minderwertige Sera 1:1000 oder 1:2000, empfiehlt sich nicht, weil bei 1:1000 noch Paracoliarten agglutiniert werden können; bei einem hochwertigen Typhusimmunserum von 1:50000 hat ein Mitagglutinin von 1:1000 keine Bedeutung mehr, da diese Verdünnung relativ bereits zu konzentriert wäre um aus ihrer Wirksamkeit noch die Zugehörigkeit eines fraglichen Bacillus annehmen zu dürfen. Kranken- resp. Rekonvaleszentenserum darf nicht benutzt werden. Agglutination nahe zum Grenzwerte, zum mindesten in einer bedeutend stärkeren Verdünnung, als die, welche die empfindlichsten Vertreter der Coli- resp. Paracoligruppe agglutiniert, sichert die Diagnose. Doch schließen niedere Agglutinationswerte, selbst Fehlen der Agglutination, die Zugehörigkeit nicht aus, wenn die kulturellen und biologischen Eigenschaften für Typhusbacillus sprechen, was aus dem Vorkommen nicht oder schwer agglutinierbarer Typhusstämme hervorgeht; manchmal in kurzer Zeit, sonst nach einigen Monaten zeigen solche Stämme normale Agglutination (Nicolle & Trenel[56], P. Müller[256], Lipschütz[221], Klinger[88] u. s. w.); Herstellung eines Immunserums mit einem solchen Stamme und Prüfung auf sichere Typhusstämme kann eventuell in kürzerer Zeit die Diagnose stellen lassen.

Gruber-Widalsche Reaktion.

Nach einer Zusammenstellung von Hofmann[257] wäre die Reaktion (mit Hinweglassung der Gruppe III, 131 Fälle, bei denen es sich wohl um Paratyphen gehandelt hat), in 2482 Fällen bei 166 oder 6,7 % negativ ausgefallen; interessant ist, dass die Häufigkeit der negativen Fälle sehr verschieden nach Ländern ist; während Widal nur 0,5 % negativer Fälle zählt, hat

DURHAM 37,5 %; es läge fast nahe, daran zu denken, dass in Paris vorwiegend Typhus abdom. vorkommt, während in London auch viele typhusähnliche Erkrankungen anderer Aetiologie (Paratyphus, Fleischvergiftungen) häufig sind; ZUPNIK[226] (Prag) hatte (mit Abrechnung 20 abortiver Typhusfälle mit 13 negativen Reaktionen) bei 121 Fällen 2 negative = 1,6 %, KREISSL[111] (Wien) bei 306 Beobachtungen 290 Erfolge und 16 Misserfolge (darunter 4 mit sicher überstandener Typhuserkrankung); KÖHLER[108] (Jena) bei 88 Fällen 1 negativ = 1,1 %; ROSTOSKI (Würzburg) von 220 Fällen 3 negative = 1,3 %; BREUER[258] (Königsberg) in 43 Fällen 1 mit unklarer Reaktion, GUERARD[259] rechnet auf Grund seiner Erfahrungen und deren von CABAT[259a], ANDERS & Mc FARLAND[259b], STENGEL und KNEUSS über 95 % positive Reaktionen und 5 % auf Nichttyphen, wo die, welche Typhus überstanden haben, oder leichte Erkrankungen vorlagen, mitgerechnet sind, PAKES[260] bei 304 Fällen 3,3 % Irrtümer; es darf daher nicht wundern, wenn verschiedene Urteile die Reaktion als »praktisch wichtig« als »ein verlässliches Mittel zur Diagnose, welches den anderen weit überlegen ist« (BREUER) oder »bestes Diagnosticum« (DINEUR[235], FIOCCA[261]), bezeichnen, die »großen Dienste für den Nachweis zweifelhafter für Verlauf und Verbreitung aber wichtiger Fälle rühmen« (MEWIUS[262]). Für einen Teil der negativ reagierenden Fälle, namentlich gehäufter, dürfte kein Zweifel bestehen, dass es sich nicht um Typhuserkrankungen gehandelt hat, sondern um durch von anderen typhusähnlichen Stäbchen hervorgerufene, wie es bei der von HÜNERMANN[263] in Saarbrücken beobachteten Epidemie der Fall war: 42 % negative Typhusreaktionen, das Blutserum aller Kranken reagierte aber auf ein Paratyphusstäbchen. Es giebt aber sicher Fälle, in welchen die Reaktion fehlt; unter den 166 negativen Fällen der HOFMANNschen Zusammenstellung konnte 8 mal der Typhusbacillus nachgewiesen werden, bei anderen Fällen ließ die Obduktionsdiagnose keinen Zweifel (z. B. SCHUHMACHER[263a]); bei den Todesfällen könnte man annehmen, dass die Reaktion später noch aufgetreten wäre; auch Fälle mit temporärem Fehlen der Reaktion mögen vorkommen. Trotzdem muss man annehmen, dass es Fälle giebt, in denen die Reaktion fehlen kann. Aus dem Vorkommen der Paratyphuserkrankungen folgt, dass bei negativer Reaktion auf Typhusbazillen die Untersuchung auf Paratyphusbazillen ausgedehnt werden muss; namentlich in Gegenden, wo diese vorkommen, oder wenn bei positiven Fällen der bakteriologische Befund eines Paratyphusbacillus erhoben worden ist; die Fälle von SION & NEGEL[243] in einem Orte (Jassy) mit endemischem Abdominaltyphus zeugen von der Notwendigkeit dieser Untersuchung; auch bei positiver Typhusreaktion wäre auf die Thatsache der Mitagglutinine hin (KORTE[241]) die Reaktion auf Paratyphus auszudehnen. Die Absättigung mit Typhusbazillen und Paratyphusbazillen wird das spezifische Hauptagglutinin erkennen lassen, wie früher erörtert worden ist; dasselbe hätte auch zu gelten für Fälle, in welchen aus einem Krankheitsherd ein anderer Mikroorganismus gezüchtet worden wäre, wie die 2 Fälle LUBOWSKY & STEINBERG[222]. Daher wird man auch den Grenzwert der Agglutinationskraft bestimmen müssen, um bei mangelhafter Absättigung doch quantitative Verhältnisse eruieren zu können; es geht nicht an, bei Vorhandensein von Mit- und Nebenagglutininen aus der Höhe eines Agglutinins auf dieses als Hauptagglutinin zu schließen. Trotzdem werden Täuschungen vorkommen können; zählt man dazu die durch Ausbleiben der Reaktion, so ist es richtig zu sagen, dass die Reaktion nicht absolut beweisend sei, sondern nur ein Symptom darstelle, wie es die anderen Krankheitssymptome (SCHOLTZ & KRAUSE[263b]) seien, z. B. die Diazoreaktion (ZIEMKE), und vergleichbar ist der Albuminurie zur Nephritis (STERN). Wenn man aber die in vielen Fällen doch sehr geringe Zahl der Misserfolge 2—5 % berück-

sichtigt, so dürfte diese Formulierung doch zu weit gegangen sein; es wäre ROSTOSKI[235] zuzustimmen, dass die Reaktion als ein Kardinalsymptom an erster Stelle zu nennen ist und »für die Diagnose weit mehr ins Gewicht fällt als jedes der übrigen Krankheitszeichen«. Den Wert der Reaktion illustrieren auch solche Fälle, bei welchen der Nachweis einer anderen Erkrankung sehr geneigt gemacht hat, sie nicht zu berücksichtigen und sich dann doch die Typhusinfektion herausstellte: ROSTOSKI l. c., hämorrhagische Nephritis, stark positive Typhusbazillenreaktion, nach 7 Tagen Typhusbazillen im Harn; DIEUDONNÉ & RÖPER[264], Pneumonie, die Agglutinationsprobe lenkte den Verdacht auf die typhöse Natur, oder der Fall von PECHÈRE & HEYER[265], einen Phthisiker betreffend, bei dem bei positiver Reaktion sich in der Leiche keine Typhusgeschwüre, sondern nur tuberkulöse Veränderungen fanden, aus der Milz ließen sich aber Typhusbazillen züchten; ein von KREISSL l. c. beobachteter Fall mit typischen Schüttelfrösten, doch auch Fieber im Intervall (38,3), positive Reaktion, aber Plasmodien im Blute; nach Heilung der Malaria entwickelt sich der Typhus weiter. Endlich sind die Vorteile für den Nachweis abgelaufener abortiver oder latenter (NÄGELI[266]) Fälle hervorzuheben, wobei erstere in anderer Weise gar nicht festzustellen sind.

Die Agglutinationsprobe dürfte auch nicht leicht klinisch durch den bakteriologischen Nachweis der Typhusbazillen zu verdrängen sein, wenn dieser auch das sicherste diagnostische Mittel ist, trotzdem durch den DRIGALSKI-CONRADIschen Nährboden die Untersuchung sehr erleichtert ist; KRAUSE & G. STERZ[267] hatten nur 60 % positive Resultate aus dem Stuhle, BURDACH[267a] auf verschiedenen Wegen 72 %, für den Nachweis im Blute würden die von NEUFELD (d. Handb. Bd. II, S. 250) zusammengestellten Untersuchungen 81 % positive Resultate geben (148 von 182). JEMMA[267b] hatte bei 33 Fällen allerdings 30 positive Befunde.

Aussichtsvoller erscheint es, da die Agglutination keine absolut bestimmte Diagnose gestattet, die absolute Spezifizität der Baktericidie zur Diagnosenstellung beim Typhus heranzuziehen. STERN & KORTE[4] haben auch jüngst ein klinisch leichter anwendbares Verfahren publiziert, nämlich die baktericide Wirkung des Serums in Plattenkulturen zur Anschauung zu bringen; dabei zeigte sich, dass das Serum oft in 100 ja 1000fach höherer Verdünnung wirksamer ist als es agglutiniert, wodurch die eine Keimverminderung vortäuschende Agglutinationswirkung eliminiert erscheint; ein Serum vom 8. Krankheitstage mit $A_2 = 40$ war in 40000facher Verdünnung noch deutlich baktericid.

Unbedingt ist STERN und mehreren neuen Autoren zuzustimmen, dass eine Erhöhung der Serumverdünnung für die WIDALsche Probe über die gewöhnliche von nicht typhösen Seris nicht mehr erreichte Grenze keine Sicherung für die Diagnose giebt; die Forderung auf Verdünnungen von 1:75 (BRUNS & KAYSER[192]) oder 1:100 (JÜRGENS[22]) lässt die Fälle verlieren, bei welchen die Agglutination nicht so hoch ist und es sich doch um Typhus handelt; die gangbar gewordenen Verdünnungen 1:30 für die makroskopische Reaktion und die bei schwacher Vergrößerung, 1:50 für die mikroskopische empfehlen sich als Ausgangswerte, resp. nach der Art der angewandten Methode der Verdünnung 1:20 oder 1:40 und steigend; auch empfiehlt sich die Aufstellung von Reihen, so dass annähernde Grenzwerte bestimmt werden können.

Paratyphus Typ. A und B.

Hochwertiges Paratyphusserum (KORTE l. c. für Paratyphus B, ebenso CONRADI, DRIGALSKI & JÜRGENS[242]) lässt allem Anscheine nach die einzelnen

Stämme durch die Agglutination identifizieren (SCHOTTMÜLLER B, KURTH (febr. Brem. gastr.) Saarbrückener Stäbchen, KORTES Fälle). Paratyphus A und B geben weit auseinanderliegende Titer, während für Typhus Mitagglutination in hohem Werte besteht; Immunserum-Paratyphus B 1:3000 agglutiniert Typhus noch bei 1:1000; man wird demnach auch hier hochwertige Sera von mindestens 1:10000 für die Identifizierung nachzuprüfen haben. Paratyphus A scheint weniger Beziehung zu Typhus zu haben; nach KORTE sowohl als nach BRION & KAYSER[203] hat das Typhusimmunserum keine Beziehung zu Paratyphus A, ebensowenig als das Paratyphus-A-Immunserum zu Typhus.

Nach TRAUTMANN[250] würde der Breslauer Fleischvergifter (KAENSCHL) mit Paratyphus B in Beziehung stehen, nach v. DRIGALSKI[220] aber auch mit dem GÄRTNERschen, welchen v. DRIGALSKI einer fernerstehenden Gruppe zuweist.

Bei der Prüfung von Krankenseris, analog wie bei dem Typhus, wäre zu bemerken, dass höhere Agglutinationswerte häufiger vorzukommen scheinen und dass auf Mitagglutinine besonders zu achten ist.

Bazillen der Fleischvergiftung.

Weder für die Identifizierung der bei Einzelfällen und Epidemieen bekannt gewordenen Erreger noch für die Diagnose aus dem Krankenserum lässt sich dermalen ein anderes positives Resultat der bisherigen Untersuchungen anführen, als dass das Krankenserum den in der jeweiligen Epidemie resp. Einzelfalle gezüchteten Erreger prompt in beträchtlichen Verdünnungen (z. B. 1:100) agglutiniert, bei Verdünnungen, welche Typhusbazillen oder Paratyphusbazillen nicht mehr beeinflussen (vergl. v. DRIGALSKI[220], HERMANN); da die verschiedenen Erreger gewisse biologische und kulturelle Unterschiede aufweisen (Lackmusmaltose, Lackmusmilchzucker, Agar, Lackmusmolke), so dürften diese doch als die ausschlaggebenden Momente zu betrachten sein; für die Agglutination scheinen ähnliche Verhältnisse zu bestehen wie bei B. coli, vielleicht mit Bildung einzelner Gruppen z. B. des GÄRTNERschen Bacillus. (Vergl. VAN ERMENGEM d. Handb., Bd. II, S. 652.) Die Versuche DE NOBELES[249], TRAUTMANNS[250] und v. DRIGALSKIS, Gruppierungen und Identifizierungen unter den bekannt gewordenen Stämmen vorzunehmen, haben zu keinen übereinstimmenden Resultaten geführt. Inwiefern hierbei die von SMITH & REAGH aufgestellte Annahme Berechtigung hat, dass der Agglutinationscharakter quantitativ beeinflusst werde, wenn derselbe Bacillus in verschiedenen Wirten lebt (Schwein—Rind), müssen auch noch weitere Untersuchungen lehren.

Bac. aerogenes.

Nach den Untersuchungen von SCHEFFLER, CLAIRMONT[292], und nach einer Beobachtung ROTHBERGERS[214] scheint es, dass die Agglutination gegenüber diesem Bakterium sich typisch und spezifisch verhält. SCHEFFLER fand, dass sich B. aerogenes von B. coli sicher durch die Agglutination differenzieren lässt, allerdings giebt er an, dass beide Sera sich spezifisch verhalten. Nach CLAIRMONT scheint aber, dass das Serum eines Stammes nicht nur den homologen Stamm sondern alle Stämme, die der Art zugehören, beeinflusst; es wurden nämlich sämtliche Stämme derselben Herkunft (Säuglingsstuhl) agglutiniert; allerdings versagte ein vom Erwachsenen stammender Aërogenes vollständig. Systematische Bearbeitung der Frage kann auch hier erst zu einem sicheren Urteil führen.

Dysenteriebacillus.

MARTINI & LENTZ[255] zeigten in einer unter KOLLES Leitung angefertigten Arbeit, dass mit einem künstlichen Immunserum von einem Werte

on mindestens 1 : 500—1 : 600 Dysenteriebazillen sicher zu identifizieren ind, sich somit analog wie Choleravibrionen u. s. w. verhalten; die Identifizierung kann aber nur mit einem solchen künstlichen Serum vorgenommen werden und nicht mit einem Rekonvaleszentenserum, wie es aus dem Verhalten der FLEXNERschen Dysenteriebazillen von den Philippinen hervorgeht. Nachdem SHIGA[268], KRUSE[269], FLEXNER[270] das Agglutinationsvermögen des Serums Dysenteriekranker (ca. vom 7. Tage an) und Rekonvaleszenten konstatiert haben, hat FLEXNER die in Nordamerika (New Haven) und die in Manila aus Stühlen kultivierten Dysenteriebazillen, welche völlig übereinstimmten, auf Grund der wechselseitigen Agglutinationsreaktion identifiziert, ebenso SHIGA & CURRY. MARTINI & LENTZ l. c. konnten aber mit dem künstlichen, in höheren Verdünnungen wirksamen Ziegenserum die Gruppe der von SHIGA—KRUSE—MÜLLER[272], FLEXNER (New Haven)—PFUHL[273] (Soldaten, China) gefundenen Stämme trennen von FLEXNERS Manilastämmen. Bei uns scheinen beide Ruhrbazillen an der Krankheit beteiligt zu sein (JÜRGENS[274] Ruhrepidemie mit FLEXNERS Bacillus).

Nach VEDDER & DUVAL[114] unterliegt die Reaktion bei den Kranken großen Verschiedenheiten; sie kann fehlen, trotzdem Bazillen im Stuhle sind, ist von sehr verschiedener Intensität, kann rasch verschwinden; die Fälle von New Haven zeigten starke Reaktion, die von Lancaster, Philadelphia und Morren eine verhältnismäßig schwache; in 2 Wochen kann das Agglutinationsvermögen verschwinden; so war bei einem Rekonvaleszenten mit $A_2 = 200$ nach 2 Wochen mit 1:10 keine Reaktion mehr zu erhalten, ferner giebt es leichter und schwerer agglutinierbare Stämme, kurz ganz ähnlich wie beim Typhus, nur treten bei Dysenterie überhaupt auch im künstlichen Serum keine so hohen Agglutinationswerte auf wie bei Typhus (1 : 2000 scheint der Gehalt des hochwertigsten Immunserums zu sein); die Immunisierung kleiner Tiere ist sehr schwierig, fast unmöglich: DÖRR[271] beobachtete bei Rekonvaleszenten ziemlich hohe Werte, von 1 : 50—1 : 200, 2mal unter 2 Fällen. JÜRGENS[274] konnte in seinen vom B. Flexner verursachten Ruhrfällen das Mitagglutinin für KRUSE-SHIGA durch Bindung nach CASTELLANI als solches nachweisen.

Beim Pseudodysenteriebacillus (KRUSE, bei der Dysenterie der Irren) reagiert das Krankenserum ebenfalls auf das aus dem Stuhl kultivierte Bakterium); Serum von Dysenterierekonvaleszenten agglutiniert diese Stäbchen nicht, wie auch umgekehrt das Serum von Pseudodysenterie echte Ruhrbazillen nach den vorliegenden Angaben nicht agglutiniert.

Bacterium coli.

Wie bereits ausgeführt worden ist, geht wie aus den ersten Untersuchungen von ACHARD & BENSAUDE[169], BENSAUDE[169], VAN DE VELDE[173a], auch aus den späteren von WOLF[213], SMITH[212], ROTHBERGER[214], JATTA[103], RADZIEWSKY[215], DURHAM[216] zweifellos hervor, dass es nicht möglich ist, die Agglutination beim B. coli zur Identifizierung oder Zugehörigkeit zur Gruppe zu verwenden, auch nicht mit Hilfe eines polyvalenten Serums (ROTHBERGER); die Reaktion besitzt immer mehr oder weniger nur einen individuellen Charakter; dabei können kulturell differenzierbare Arten durch dasselbe Sernm nahezu gleichwertig von einem hochwertigen Serum beeinflusst werden (DURHAM[216]).

Der individuelle Charakter der Reaktion schließt jedoch nicht aus, dass der Reaktion eines Krankenserums auf ein aus dem Kranken gezüchtetes B. coli eine ätiologische Bedeutung zukomme. PFAUNDLER[66] hat bei seinen Untersuchungen über die diagnostische Bedeutung der Reaktion bei infektiöser Colitis sich dahin ausgesprochen: Wenn in Fällen eitriger Dickdarmentzündung bei Säuglingen ein aus dem Stuhle gezüchteter Stamm von B. coli

durch das Serum des Kranken in 50facher Verdünnung binnen zweier Stunden deutlich agglutiniert wird und wenn bei dem betreffenden Falle eine anderweitige bestehende Vor- und Miterkrankung durch Coli und Typhusinfektion ausgeschlossen erscheint, so ist die Annahme berechtigt, dass in diesem Falle das agglutinierte Coli zum Prozesse in ätiologischer Beziehung stehe. Dies wurde auch von LESAGE[174], VALAGUSSA[96] u. a. bestätigt; ESCHERICHS Colicolitis der Kinder ist durch diese Beziehung zwischen Blutserum und einem bestimmten (durchaus nicht allen) Bact. coli aus dem Stuhle charakterisiert worden, und steht dadurch in gewisser Beziehung zur Dysenterie[275], deren Erreger kein einheitlicher ist.

Beim Erwachsenen kommt die Normalagglutination auf Coli in relativ hohen Werten (1 : 60) vor, wodurch diagnostische Schlüsse erschwert erscheinen; wie das eigene Serum auf das eigene Coli sich normaliter verhält, ist nicht untersucht; doch dürfte einer Reaktion auf ein aus dem Kranken (Darm, Blase u. s. w.) gezüchtetes infektiöses Coli auch beim Erwachsenen ätiologische Bedeutung zuzusprechen sein. Nicht selten scheint in solchen Fällen ein nichttypisches Coli vorzuliegen, so z. B. im Falle von WIDAL & NOBÉCOURT[33], Agglutination des Krankenserums 1 : 1000 auf ein aus einem Schilddrüsenabszess gezüchtetes Coli. Daneben können, wie auch schon ausgeführt worden ist, bei Typhus Nebenagglutinine und Mitagglutinine auf Coli vorkommen, wie auch das Umgekehrte vorkommen kann. Die Diagnose auf Coli- resp. Paracolibazillosen dürfte immer Schwierigkeiten haben und ist eine solche Untersuchung sehr vorsichtig durchzuführen; auf Irrtümer mit durch Immunserum inagglutinable Typhusbazillen (SCHMIDT) sei an dieser Stelle nur erinnert.

Diphtheriebacillus.

NICOLAS'[276] erste Versuche bei Kranken und mit antitoxischem Pferdeserum Agglutinine für Diphtheriebazillen nachzuweisen, ergaben auch mit einer homogenisierten Schüttelkultur wechselnde Resultate, NICOLLE, LANDSTEINER[277] erhielten bei Tieren keine Agglutinine und BRUNO[278], der das Serum Kranker sowie infizierter Tiere untersuchte, kam zu dem Schluss, dass weder eine klinische Serodiagnose möglich sei, noch eine Trennung von Diphtherie und Pseudodiphtheriebazillen. LUBOWSKI[279] erhielt jedoch bei Immunisierung mit einem avirulenten Stamme ein Serum, welches 23 verschiedene typische Diphtheriestämme und 2 avirulente, aber keine Pseudodiphtheriebazillen agglutinirte (1 : 40 — 1 : 50 — 1 : 60). SCHWONER[281], der sich eingehend mit der Frage beschäftigte, konnte zeigen, dass durch Immunisierung mit abgetöteten später lebenden Diphtheriebazillen beim Pferde ein hochwertiges agglutinierendes Serum zu gewinnen ist, welches in Verdünnungen von 1 zu 5000 und 1 : 10000 an 50 verschiedenen Diphtheriestämmen spezifische Agglutination gab, und so eine Differenzierung gegenüber Pseudodiphtheriebazillen erlaubt, also differentialdiagnostisch verwendbar ist. Die Pseudodiphtheriebazillen bilden keine einheitliche Art. In weiteren Untersuchungen ließ sich aber zeigen, dass sich eine Art, welche dem HOFMANNschen Typus entsprach, abscheiden lässt und eine spezifische Agglutination zeigt; sämtliche 6 hierhergehörigen Stämme wurden auch durch ein monovalentes Serum agglutiniert; bei anderen sog. Pseudodiphtherieen erfolgt nur Agglutination des homologen Stammes.

LIPSTEIN[282] konstatierte gleichzeitig dieselbe differentialdiagnostische Bedeutung der Agglutination der Diphtheriebazillen durch ein hochwertiges Serum.

Rotzbacillus.

Mac Fadyean[283] machte zuerst Mitteilung von der Agglutination der Rotzbazillen durch das Serum eines Kranken, während das Serum von zwei Gesunden keine Reaktion zeigte. Wladimiroff[284], Bourges & Merry[285], Pokchichevsky[286], Affanasieff[286a] fanden auch bei gesunden Tieren Agglutination bei Verdünnungen von 1 : 200—1 : 700, bei Rotzkranken ist dieselbe allerdings gemeinhin gesteigert 1 : 1600, 1 : 2000, kann aber auch bei 1 : 200 fehlen. Eine Reaktion bei 1 : 300 wird als verdächtig angenommen; durch Injektion von Malleïn wird die Agglutinationskraft gesteigert.

Beim menschlichen Rotz ist die Reaktion vielleicht spezifischer, gewiss bei den hohen Verdünnungen 1 : 500—1 : 2200, welche Montagne-Heanley[287] beobachtet hat. Foulerton[288] sah in einem Falle aber nur 1 : 20.

Nach Kleine[289] lässt sich leicht von Ziegen oder Eseln ein hochagglutinierendes Serum gewinnen, welches für die Identifizierung echter Rotzbazillen sogar notwendig ist; sowohl makroskopisch wie mikroskopisch rotzähnliche Kulturen wurden von dem Serum nicht agglutiniert. Als Testflüssigkeit werden filtrierte Phenolkochsalzaufschwemmungen von Agarkulturen empfohlen, wie Koch solche zu verwenden pflegt.

Bacillus proteus und Proteusinfektionen.

Wolf[213] zeigte für Proteus ein ganz ähnliches Verhalten der Agglutination wie selbe bei B. coli besteht, womit eine allgemeine Serodiagnose für Zugehörigkeit zur Art oder für Krankheitsdiagnose ausgeschlossen wäre. Für aus dem Kranken kultivierte Stämme haben Pfaundler[66], Wolf l. c., Grassberger[290] gezeigt, dass hohe Agglutinationswerte im Krankenserum bestehen, so dass der Nachweis der spezifischen Agglutinine den ätiologischen Zusammenhang zwischen kultiviertem Bakterium und Krankheit erbringen kann, wo ein solcher zu erweisen wäre. Nach Rodella[154] wären unter der Bezeichnung Proteus verschiedene Arten zusammengefasst, daher die verschiedenen Agglutinationsverhältnisse; letztere allein würden aber den Schluss nicht gestatten.

Kapselbazillen.

In der Gruppe der Kapselbazillen kommt die Agglutination nur beschränkt vor, ist für die Differenzierung der verschiedenen Arten nicht verwendbar (Wilde[291], Landsteiner[277], Clairmont[292]). Nach Einbringung großer Mengen abgetöteter Kulturen des B. Friedländer konnte Landsteiner nur im konzentrierten Serum Agglutination des homologen Stammes erreichen, Kraus[293], Clairmont l. c., Defalle[294] hatten negative Resultate. Sicard[295] erhielt bei 3 Stämmen 2 mal negative Resultate, 1 Stamm wurde von Immunserum von Kaninchen sowohl als von Meerschweinchen agglutiniert. Das durch Bacillus Friedländer erzeugte Immunserum agglutinierte dagegen Sklerombazillen (Kraus), vom Hunde $^1/_{40}$ den Bacillus Herla (Defalle).

Ozaenabacillus. Versuche Sicards 5 Stämme negativ, Clairmont l. c. fand bei 2 Stämmen Agglutination des Serums auf einen Stamm Aërogenes.

Sklerombacillus. Kraus & Donath[296] fanden mit konzentriertem Serum Haufen- und Fadenbildung oder letztere allein; Clairmont l. c. unter 3 Stämmen 1 mal beginnende Fadenbildung; bei 2 Stämmen Agglutination auf 1 Stamm Aërogenes. Klemperer & Scheier[297] konnten mit einem Friedländerserum vom Kaninchen makroskopische Agglutination bei Wachstum in Bouillonaufschwemmungen sowohl vom Friedländerschen Bac. als vom Ozaenabac. und Sklerombac. erzielen, die sich bei Verdünnungen 1 : 50 spezifisch verhielten; von den Kontrollen wuchsen nur Typhusbazillen bei 1 : 10 klar;

in stärkeren Verdünnungen waren Typhuskulturen ebenso wie sämtliche von B. coli und Staphyloc. getrübt. (10 Stunden.)

Bacillus mucos. DEFALLE l. c. fand keine Agglutination auf den homologen Stamm, wohl aber bis 1 : 20 auf B. caps. Herla.

Bacillus capsul. Herla. Nach DEFALLE l. c. Agglutination der Hunde Immunserum bis 1 : 170.

Klinisch liegt allem Anscheine nach nur die S. 653 citierte Beobachtung SCHMIDTS vor (amorphe Agglutination).

Pestbacillus.

Nach den ersten Mitteilungen über Agglutination der Pestbazillen durch das Serum Kranker von seite der deutschen Pestkommission[298] von WYSSOKOWITSCH & ZABLOTNY[299], von PALTAUF[300] bei in Immunisierung stehenden Pferden, wurde dieselbe eingehender von VAGEDES[301], KLEIN[302], KOSSEL & OVERBECK[303], MARKL[304], geprüft, vor allen besonders von KOLLE[305] die Spezifizität der Reaktion hervorgehoben und namentlich von MARKL, sowie KOLLE als die für die Diagnose des Pestbacillus alle anderen Proben überragendste bezeichnet; sie kann bei Verdünnungen 1 : 1000—1 : 6000 stattfinden. Sehr ausgesprochen ist beim Pestbacillus die Erscheinung, dass virulente Stämme ein höher agglutinierendes Serum liefern und dass je weniger virulent dieselben sind, um so stärker dieselben beeinflusst werden.

Die Spezifizität geht so weit, dass ein pestähnliches, rattenpathogenes Stäbchen (NEUMANN[306]) von einem Pestserum, das Pestbazillen in der Verdünnung 1 : 200 agglutinierte, nur 1 : 10 agglutiniert worden ist, während es vom zugehörigen Serum einer Ratte in der Verdünnung 1 : 800 noch deutlich beeinflusst wurde.

B. pyocyaneus.

Bei Pyocyaneusinfektion wurde von ACHARD, LÖPER & GREVET (1902)[307] in 3 Fällen beim Menschen, von EISENBERG[308] (1903) in einem Falle Agglutination beobachtet; ESCHERICH[309] hatte in 2 Fällen ein negatives Resultat. Experimentell war dieselbe bereits von P. MÜLLER[310] (1900) beobachtet worden. EISENBERG fand gleichzeitig, dass das Serum seines Falles den B. liquefaciens fluorescens nicht nur in derselben Höhe 1 : 100, sondern sogar noch 1 : 200 agglutiniere. Er ist daher geneigt auch für die Pyocyaneus-fluorescens-Gruppe eine Gruppenagglutination anzunehmen.

KRETZ[240] fand bei einem Falle von Typhus bei einer Phlegmone des Vorderarmes durch Eiterkokken und B. pyocyaneus neben Agglutination des Blutserums gegenüber Typhb. eine solche auch auf Pyocyaneus (1 : 10); während aber erstere nach 3 Wochen noch vorhanden war, schwand letztere bald nach Eröffnung des Abszesses.

Bac. Influenzae.

CANTANI[311] fand bei Immunisierungsversuchen gegen Influenza steigendes Agglutinationsvermögen bis zu 1 : 500; beim Menschen, bei normalen Meerschweinchen und Kaninchen 1 : 20, bei Hunden 1 : 300; JEHLE[312] fand bei Kindern, welche eine Influenza-Bakteriämie (bei Scharlach, Masern u. s. w.) hatten, Agglutination des Serums 1 : 20, welche bei denselben Krankheiten ohne Influenza fehlte.

Tetanus.

BORDET[313], ACHARD & BENSAUDE[169] fanden Agglutination des normalen Pferdeserums auf Tetanusb.; dieselbe ist jedoch nach J. COURMONT & JULIEN[314] nicht konstant, fehlt bei der Krankheit (J. COURMONT[315], BENSAUDE, WEINBERG [Leichenblut]; SABRAZÈS & RIVIÈRE[316] fanden bei einem Kranken

am 8. Tage der Krankheit Agglutination, ebenso bei einem infizierten Hunde; menschliches und Hundeserum sollen 1 : 10 und 1 : 20 Tetanusbazillen nicht agglutinieren. BENSAUDE fand auch am 20. Tage keine Reaktion. Die Agglutinationsfähigkeit wird aber bei Kaninchen bei der Immunisierung erworben, bei Immunisierung mit Toxinlösnngen erst spät, erreicht aber eine bedeutende Höhe 1 : 50000 (COURMONT & JULIEN). WEINBERG (bei BENSAUDE) hatte bei Untersuchungen am Menschen negative Resultate. BEHRING[317] bestätigte die agglutinative Eigenschaft des Immunserums.

Tuberkelbacillus.

Nachdem PARKS[318] Versuche im Serum Tuberkulöser Agglutinine nachzuweisen an der spontanen Sedimentierung ihrer, wenn auch zerriebenen Tuberkulosekulturen scheiterten, haben ARLOING[319], P. COURMONT[320] im Jahre 1898 ein Agglutinationsverfahren an einer homogenen Kultur kennen gelehrt; sie fanden dasselbe diagnostisch verwertbar; die Agglutinationsfähigkeit des Serums ist nicht hoch; 1 : 5 wird bereits als spezifisch angesehen, sie steigt selten über 1 : 20. Nach einer Statistik von 186 Fällen war die Reaktion bei 106 klinisch Tuberkulösen 96 mal = 91 % positiv, bei 60 Kranken ohne nachweisbare Tbc. 26 mal = 33 % und bei 20 Gesunden 6 mal = 30 % positiv; sie schließen außer auf die Verwertbarkeit der Methode auch auf die Häufigkeit der latenten Tuberkulose wie sich dieselbe auch aus den Tuberkulinreaktionen ergiebt (BECK bei 2137 Tuberkulinprüfungen mit Ausschluss sicher Tuberkulöser 1154 = 54 % positive Reaktionen). Gegenüber den Bestätigungen durch MONGOUR & BUARD[321], BENDIX[322], ROTHAMEL[323] sind die ablehnenden Aeußerungen von DUBARD[324], C. FRÄNKEL und von BECK & RABINOWITSCH hervorzuheben; FRÄNKEL[325] fand bei 15 Tuberkulösen 5 mal = 33 % positive Reaktion, bei 22 Nichttuberkulösen 5 = 22 %; BECK & RABINOWITSCH[326] untersuchten 73 Fälle; 39 Tuberkulöse geben 11 = 28 %, 34 Nichttuberkulöse 12 = 35 % positive Reaktionen. Die Autoren kommen zu dem Schlusse, dass die von ARLOING & P. COURMONT angegebene Agglutinationsfähigkeit des Blutserums für Tuberkulose nicht spezifisch ist. Ich ließ von den Herren EISENBERG & KELLER[327] außer klinischen Fällen auch das Blutserum von obduzierten Leichen untersuchen, da bei diesem Materiale die »latente Tuberkulose« wohl auf das höchste Minimum herabgedrückt sein müsste. Es ergab sich

60 klin. Fälle	17 Tuberk.	15 = 88 %	2 = 12,0 %
	52 Nichttuberk.	39 = 75 »	13 = 25 »
81 Sektionsfälle	28 Tuberk.	20 = 71,5 »	8 = 28,5 »
	50 Nichttuberk.	37 = 70,0 »	16 = 30 »

Die Resultate sind zu auffallend; in der 2. Gruppe ob tuberkulös oder nicht tuberkulös ca. 70 % positive und 30 % negative Reaktionen.

Daran ändern auch die neueren Zahlen CARRIÈRES[328] nichts, welcher bei 88 Fällen von Lungentuberkulose (darunter 10 Fälle von Miliartuberkulose und 8 Fälle galoppierender Schwindsucht) 51—58 positive Reaktionen fand, bei 40 klinisch Nichtuberkulösen 22 = 55 %; diese Zahlen berechtigen durchaus nicht der Reaktion eine Spezifizität zuzusprechen. Wie für die menschliche Tuberkulose so fanden BECK & RABINOWITSCH[329] entgegen COURMONT, dass die Reaktion auch bei der Perlsucht keine diagnostische Bedeutung besitzt, weil sie bei perlsüchtigen Tieren dieselbe Häufigkeit der Reaktion konstatierten wie bei nicht tuberkulösen. ROMBERG hält allerdings die Reaktion für spezifisch, nimmt als solche bereits eine bei 1 : 1 an, negiert aber

in Berücksichtigung des Versagens der Probe bei Fällen von nachweisbarer Tuberkulose (25 %) andererseits bei Vorhandensein minimaler Herde, jede diagnostische Verwendbarkeit der Reaktion. Es ist aber durchaus nicht erwiesen, dass die Reaktion spezifisch ist, im Gegenteil es erscheint höchst wahrscheinlich, dass die Agglutination des menschlichen Serums eine der normal vorkommenden, manchmal vielleicht pathologisch gesteigerten Mitagglutinationen ist. Bemerkenswert ist hierfür, dass EISENBERG & KELLER in einem Falle von Icterus infolge von Cholelithiasis Agglutination der ARLOINGschen Kultur bei 1 : 500 fanden. ARLOING & COURMONT fanden ferner selbst, dass auch das Blutserum von Typhösen häufig ihre Tuberkelkultur agglutiniere und FERRAN [330a] konstatierte dasselbe; er giebt ferner an, dass auch das Serum gegen Typhus immunisierter Tiere KOCHsche Bazillen und umgekehrt das Immunserum bei letzterem auch Typhusbazillen agglutiniere; damit würde auch in Uebereinstimmung stehen, dass das Serum Neugeborener (ROMBERG [331], RUITING [332]) unwirksam ist (wie beim Neugeborenen [KRAUS] auch die beim Erwachsenen häufig vorhandene Coliagglutination fehlt), dass bei Tieren, selbst bei Pferden, die so selten an Tuberkulose erkranken, eine hohe Agglutinationsfähigkeit des Blutserums für Tuberkelbazillen vorkommt (nach KOCH von 10 Pferden 8mal 1 : 25, 2mal 1 : 50); dieselbe Angabe macht DE GRACIA. M. LÖB [333a] hebt diese Thatsache auch hervor, ebenso wie die überaus häufige Agglutinationskraft eines Serums bei der Verdünnung 1 : 5 und hält es für zweifelhaft, dass eine spezifische Agglutination hier vorliege. Es mag endlich noch angeführt sein, dass FERN. ARLOING [333b] keinerlei sonstige (baktericide) Wirkung des agglutinierenden Serums gefunden hat, wohl aber Beziehungen zwischen der chemotaktischen Wirkung und der agglutinierenden (eine Spezifizität ist hierbei wohl ausgeschlossen). Auf 56° C erhitztes Serum (1 Stunde) soll keine Reaktion mehr geben (THELLUNG [333c]).

Wie bereits an einer anderen Stelle hervorgehoben, verhält es sich natürlich anders mit der Agglutinationskraft des Serums, welche nach Injektion von Tuberkulin aufzutreten pflegt; diese benützt KOCH [18], der übrigens die Agglutination als diagnostischen Behelf verwirft, bei der Tuberkulinbehandlung als ein Zeichen für die fortschreitende Immunisierung, was von RUMPF & GUINARD [334], MÖLLER & KAYSERLING [335] bestätigt wird; erstere finden Schwinden der Agglutination bei Besserung und Heilung und gehen so weit, die Entlassung der Patienten aus der Heilstätte davon abhänig zu machen.

Die experimentellen Untersuchungen über die Agglutination bei den verschiedenen Arten von Tuberkelbazillen und säurefesten Bazillen sprechen, so weit solche bisher vorliegen, dafür, dass die Reaktion keine Trennung der verschiedenen Arten erlaube. Noch nicht publizierte Versuche, die SCHWONER im serotherapeutischen Institute in Wien in der Frage durchgeführt hat, scheinen vielleicht doch eine auch durch die Agglutination zu erweisende Abtrennung der Tuberkelbazillengruppe von der der säurefesten Bazillen zu erlauben.

Rauschbrand, Bacillus des malignen Oedems (Vibrio septique).

LECLAINCHE & VALLÉE [336] fanden am Serum gegen Rauschbrand immunisierter Tiere (Pferde, Ziegen) ein starkes Agglutinationsvermögen bei 1 : 3000; die Tiere waren mit intravenösen Injektionen lebender, 4—8tägiger Kulturen in Bouillon Martin immunisiert.

Dieselben Autoren fanden das Serum von gegen Vibrio septique auch mittelst intravenöser Injektionen von Bouillonkulturen immunisierten Tieren agglutinierend auf junge Bouillonkulturen in beträchtlichen Verdünnungen 1 : 15000 auch noch 1 : 30000.

Streptococcus.

Die Streptokokken werden wie andere Bakterien von normalem (Pferde-) Serum und Immunserum agglutiniert, doch konnten für pathologische Verhältnisse die älteren Untersuchungen von ACHARD[196], BENSAUDE l. c., VAN DE VELDE[337a], BORDET[337] keine Gesetzmäßigkeit finden, außer VAN DE VELDE[340], der angab, dass Immunserum nur den homologen Stamm und nicht andere agglutiniere, was MOSER (KRAUS[293]) bestätigen konnten. FR. MAYER[252] fand, dass durch die Agglutination die menschlichen Streptokokken sich in zwei Gruppen, die der Anginen und die der pyogenen Infektionen scheiden lassen, was insofern weitere Bestätigung fand, dass MOSER & PIRQUET[254] fanden, dass Streptokokken aus Scharlach, durch ein mit solchen Streptokokken hergestelltes Immunserum von Pferden, sei es mono- oder polyvalent, in der überaus größten Mehrzahl der Fälle spezifisch (in Verdünnungen von 1:1000, 1:4000) agglutiniert werden; ferner fanden DE WAELE & SUGG[388] in ausgedehnten Untersuchungen, dass die bei Variola konstant sich findenden Streptokokken vom Serum und anderen Flüssigkeiten der Kranken (Blaseninhalt, Ascitesflüssigkeit) und Rekonvaleszenten spezifisch und ausschließlich agglutiniert werden (Verdünnungen 1:400—1:800), nicht aber durch mit anderen Streptokokken hergestellte Immunsera (MARMOREK[339], ARONSON[24], DENYS[340], MOSER l. c.), wie auch MOSER das Serum von mit pyogenen Streptokokken immunisierten Pferden auf Scharlachstreptokokken unwirksam fand. ARONSON, NEUFELD[341] kommen dagegen zu dem Schlusse, dass alle Streptokokken von einem Serum beeinflusst werden können. NEUFELD, der auch das verschiedene Verhalten des Scharlachstreptokokken-Immunserums gegenüber Scarlatina und anderen Streptokokken bestätigte, bezieht die Unterschiede auf Virulenzunterschiede; Steigerung der Virulenz resp. auch Erhalten der Virulenz bei Streptokokken ist aber mit Tierpassage verbunden, von der es seit den Untersuchungen am MARMOREKschen Streptococcus (PETRUSCHKY u. a.) bekannt ist, dass dieselbe mit besonderer Anpassung ans betreffende Tier erfolgt. Analog scheinen sich die Agglutinationsverhältnisse zu verhalten, Mäusestreptokokken, Kaninchenstreptokokken verschiedener Herkunft verhalten sich dann demselben durch Mäusestreptokokken oder Kaninchenstreptokokken hergestellten Serum gleichmäßig; aber selbst frisch aus dem Menschen resp. der Leiche gezüchtete Streptokokken verhalten sich verschieden (MOSER, DE WAELE); es wäre eine einseitige Betrachtung, dieselben als avirulent zu betrachten. Demnach würden, da die Streptokokken des Menschen in manchen Tierkörpern eine Aenderung ihres Rezeptorenapparates erfahren, die Versuche ARONSONS und NEUFELDS nicht gegen die an menschlichen Streptokokken primär vorgefundenen Unterschiede (MEYER, MOSER, DE WAELE & SUGG) beweisen, im Gegenteil zur Annahme führen, dass auch diese Differenzen eventuell auch von durch die menschliche Erkrankung zustande gekommenen Aenderungen der Rezeptoren herrühren. Eine Serodiagnostik hätte auf diese mehrfachen, von Krankheit, Tierspecies ausgehenden, eventuell auch individuellen Beeinflussungen Rücksicht zu nehmen. SALGE & HOSENKNOPF[253] fanden, wie bereits einmal GRÜNBAUM[107a] (The Lancet, 1897, I.), bei Scharlach Agglutination des Blutserums auf Scharlachstreptokokken bis 1 : 500; MOSER & PIRQUET fanden dieselbe viel häufiger (5440) als bei Nichtskarlatinösen (1140).

Staphylococcus aureus.

Durch die Untersuchungen von W. KOLLE & R. OTTO[58] ist festgestellt, dass hochwertig-agglutinierendes künstliches Serum mit menschenpathogenen Staphylokokken hergestellt echte Staphylokokken in einer Verdünnung von 1 : 100, meist aber höher bis zu 1 : 1200 agglutiniert, während andere

Staphylokokken nicht beeinflusst werden, so dass ein solches Serum als Mittel zur Differenzierung der pathogenen und saprophytischen Kokkenarten dienen kann. KOLLE & OTTO verwendeten als menschenpathogene Stämme solche von Eiterungen, schweren Furunkeln u. s. w.; von NICOLAS & LESIEUR[342] existiert eine ältere Angabe über ein von einer Ziege hergestelltes Staphylokokkenserum, geringer Valenz allerdings, das von drei Staphylokokkenstämmen nur den einer Osteomyelitis agglutinierte, nicht aber den von einer Adenie und von einem spontan eingegangenen Meerschweinchen. Es wäre somit nicht ausgeschlossen, dass weitere Untersuchungen auch bei den Staphylokokken noch Unterschiede ergeben könnten. SILVESTRINI[343] fand in zwei Fällen menschlicher Staphylokokkeninfektion Agglutination des Serums auf die betreffenden Kokken. PRÖSCHER[344] bestätigt KOLLE & OTTO, indem sein Serum auch nur Staphylokokken aus Eiterungen agglutinierte, nicht solche aus der Luft, von der Haut, aus der Vaccinelymphe. Auch KLOPSTOCK und BOCKENHEIMER haben die Resultate von KOLLE & OTTO bestätigt.

Meningococcus intracellularis.

Nach JÄGERS[345] Untersuchungen besteht im künstlichen von Kaninchen gewonnenen Serum eine gemeinsame agglutinative Wirkung für die beiden von WEICHSELBAUM und von JÄGER aufgestellten Typen trotz ihrer kulturellen Abweichungen, die sich bei wechselseitiger Einwirkung zeigt; da diese Agglutination spezifisch ist nach der Höhe der wirksamen Verdünnungen (1 : 100 — 1 : 300), so wären nicht nur die beiden Typen als identisch zu betrachten, sondern ein derartiges Serum gestattet eine Identifizierung vorzunehmen, was für die rasche Bestimmung von aus der Nase stammenden Meningokokken (Microc. catarrhalis) in epidemiologischer Beziehung von Bedeutung ist; ein solcher Stamm (PLAGGE, Darmstadt) verhielt sich auch identisch. ALBRECHT & GHON (dieses Handbuch, Bd. II, S. 272) hatten auch spezifische Agglutinine gefunden.

Pneumococcus.

Außer den angeführten Autoren haben nach dem Bekanntwerden der Agglutination BESANÇON & GRIFFON[346], HUBER[347], NEUFELD[25] und JEHLE[348] dieselbe studiert, nicht nur am Serum immunisierter Tiere, sondern auch bei Pneumoniekranken. Wie BESANÇON & GRIFFON es gefunden, so konstatierten auch die andern Autoren das konstante Vorkommen derselben gegen die Zeit der Krise, manchmal, auch schon am 3. und 4. Tag, bei Kindern schon mit Beginn; sie erreicht keine namhafte Höhe, 1 : 50 ist nach NEUFELD[25] bereits ein hoher Wert, verschwindet auch bald wieder, nach JEHLE bei Kindern bereits 4 Tage nach der Krise, nach HUBER in circa 10 Tagen. JEHLE fand relativ hohe Werte 1 : 160, bei 1 : 320 Spuren. Die Reaktion hätte sonach bei ihrem konstanten Vorkommen für Pneumokokkeninfektionen eine ausgesprochene diagnostische Bedeutung; avirulente Stämme werden nicht agglutiniert (NEUFELD).

Micrococcus Melitensis (Maltafieber).

M. WRIGHT[349] fand zuerst bei Soldaten, die teils Maltafieber überstanden hatten, teils noch daran litten, eine beträchtliche und spezifische Agglutinationskraft ihres Blutserums auf den Micrococcus Melitensis Bruce; die Agglutinationskraft schwankt zwischen 1 : 100 und 1 : 1000 und darüber; das Serum reagiert nicht namhaft auf Typhusbazillen und andere pathogene Bakterien (WRIGHT, KRETZ[350]), erlaubt daher die Differentialdiagnose und die Diagnose (WRIGHT & SEMPLE, BRYANT[352], DURHAM[351]) dieser sonst an positiven diagnostischen Merkmalen armen Krankheit, wodurch die Diagnose und damit

auch die Kenntnis einer viel weiteren Verbreitung der Krankheit als auf die Mittelmeergegenden ermöglicht wurde, so WRIGHT & SMITH[349] für Indien, von MUSSER & SAILLER[353] für die westindischen Inseln, von KINGOUM[354] auch von der Karaibischen Küste; so wurde die Krankheit bei den amerikanischen Soldaten auf Manila konstatiert (STRONG & MUSGRAVE[353a], CURRY).

Von KRETZ wurde ein Fall in Wien konstatiert bei einem Arzt, der sich in Ajaccio aufgehalten hatte und schwerfiebernd zurückgekehrt war. Agglutination wurde ferner konstatiert von NEUSSER[355] (bei einem jahrelang verlaufenden Falle), BRUNNER[356], ALDRIDGE[357], ZAMMIT[357a], FITZGERALD & EWART[357b].

Die jüngsten Untersuchungen von KONRICH[358] bestätigen die Spezifizität des künstlichen Immunserums, gleichzeitig aber auch das Vorkommnis hoher Agglutininwerte im menschlichen Serum, 1 : 200, auch einmal 1 : 500. KRETZ hatte seiner Zeit bei Untersuchungen von circa 30 Menschensera nur Werte von 1 : 15 bis höchstens 1 : 30 gefunden, ebenso NEUSSER. Die Forderung KONRICHS, dass bei nicht sehr hohen Agglutinationswerten nur aus einem Wechsel der Agglutinationshöhe bei mehrmaliger Untersuchung die Diagnose auf »Maltafieber« gestellt werden könne, hat durch seine Befunde Berechtigung und wird sich gegebenenfalls auch leicht erfüllen lassen, da starke Schwankungen der Agglutinationshöhe gerade bei dieser Krankheit bekannt sind (BIRD & LAMB[115]).

Vibrio cholerae asiat.

PFEIFFER, KOLLE[2a] und VAGEDES[163] haben bereits festgestellt, dass auch die Agglutinine des künstlichen Choleraimmunserums in höheren Verdünnungen höchst spezifisch sind, so dass es immer gelingt, die echten Choleravibrionen eindeutig zu differenzieren; die Angaben von GRUBER & DURHAM[1], dass Vibrio Berolinensis und Choleravibrio gleichmäßig und wechselseitig agglutiniert werden, wurden am Internistenkongress 1896 von PFEIFFER[42] bereits dahin aufgeklärt, dass dieser Stamm Vibrio Berolinensis wohl ein echter Cholerastamm ist. PRAUSSNITZ[359] konnte ebenfalls aus der großen Zahl der in Hamburg gesammelten Vibrionen in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der früheren Untersuchungen, die für eine Anzahl dem Choleravibrio ganz analoge Eigenschaften ergeben hatten, dieselben Stämme auch durch die Agglutination als echte Choleravibrionen identifizieren. Die Cholera in Aegypten gab neuerdings Gelegenheit, die Frage zu studieren, die dadurch für die bakteriologische Diagnose so außerordentlich bedeutungsvoll geworden ist, dass das Anreicherungsverfahren auch andere Vibrionen zu reichlicher Vermehrung bringt, die (aus Wässern? stammend) früher nicht zur Bedeutung kamen. KOLLE & GOTSCHLICH[211] konstatierten denn auch, dass sämtliche Cholerakulturen, die von einem echten Choleraserum agglutiniert wurden, sich immer auch einem anderen echten Choleraserum gegenüber gleich verhalten, dass sie nie vom Serum eines choleraähnlichen Vibrios oder umgekehrt choleraähnliche Vibrionen von den spezifischen Verdünnungen eines echten Choleraserums agglutiniert werden. Die ausgedehnten auf über 1000 Agglutinationsversuche sich erstreckenden Versuche KOLLES und seiner Mitarbeiter HETSCH, LENTZ und OTTO bildeten die Grundlage, dass die Methode vom Kgl. Preuß. Ministerium für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle vorgeschrieben worden ist. In der von R. KOCH, M. KIRCHNER & KOLLE verfassten Anleitung hierzu ist die Probe im hängenden Tropfen und die quantitative Bestimmung im Reagenzglase (vergl. Kap. III) als zulässig angegeben. Bei einem Pferdeimmunserum vom Titer 1 : 10000 sind die Dosen für die orientierende Agglutinationsprobe mit 1 : 2000 und 1 : 3000 angegeben, bei welcher Konzentration auch schwer agglutinable, sehr virulente Kulturen in kurzer Zeit agglutiniert werden. Die im Serum eventuell vorkommenden Nebenagglutinine (HETSCH & LENTZ[60])

kommen wegen ihrer geringen Höhe bei dieser Verdünnung nicht mehr in Frage. Wegen Agglutinoïdbildung wird das Serum trocken konserviert.

Bezüglich der Agglutination durch Blutserum der Kranken oder Rekonvaleszenten liegen nur die älteren Beobachtungen von ACHARD & BENSAUDE vor, nach welchen bereits am 3. und 4. Tag der Erkrankung Agglutinine nachzuweisen wären; sie untersuchten bei einer Konzentration von 1 : 20, bei welcher PFEIFFER & KOLLE[2] auch von Normalseris Agglutination auf Choleravibrionen gesehen haben. Die Kontrollen ACHARD & BENSAUDES[360] fielen negativ aus (an 30 Personen: 10 Gesunden und Kranken verschiedener Art), bei einem Rekonvaleszenten fand sich nach 7 Monaten noch eine Agglutinationskraft von 1:100—1:120 analog wie bei den experimentellen Impfungen am Menschen.

Unter den choleraähnlichen Vibrionen hat PRAUSSNITZ, der das riesige Material von 165 Stämmen verarbeitete, auf Grund der Agglutinationsverhältnisse 11 Gruppen aufgestellt.

Von anderen die menschliche Pathologie noch angehenden Bakterien wäre der B. icteroides (SANARELLI) zu nennen, welcher mit dem Gelbfieber in Beziehung gebracht wurde. WALTER REED & JAMES CARROLE[361] zeigten, dass, wie er bei Schweinen Darmdiphtherie erzeugt, auch das Serum immunisierter Tiere mit dem von mit Hogcholera immunisierten Tieren bemerkenswerte gegenseitige Reaktion giebt.

Für Hochcholera hatte DAWSON[362] bereits die Agglutination des Blutserums von kranken Schweinen gezeigt und liegen jetzt mehrfache experimentelle Untersuchungen vor, von deren Resultaten zu bemerken ist, dass die Agglutinabilität durch ein Serum durchaus nicht allen Stämmen zukommt, sondern sehr wechselbar ist, ähnlich wie bei B. coli.

Hefe.

BISSERIE[363] versuchte durch die Agglutination Unterschiede zwischen der Bierhefe und Weinhefe zu finden, doch agglutinierte Kaninchenserum beide Arten reziprok in derselben Verdünnung 1:200. Dieselben negativen Resultate ergeben sich MALVOZ[365] für eine Wein- und eine Bierhefe, sowie für einige pathogene Hefen und A. SCHULZE[367] bezüglich obergäriger und untergäriger Getreide- und Kartoffelhefen. MALVOZ bemerkte leichtere Agglutination bei den Gärungshefen durch ihre Sera gegenüber den pathogenen Hefen. HEDON[366] fand die Hefe-Immunsera nur in stärkerer Konzentration wirksam, wogegen das Serum von BISSERIE bei 1:200 agglutinierte; MALVOZ erzielte durch Immunisierung von 3 Monate der Autolyse unterworfener Weinhefe ein agglutinierendes Serum 1:80. Dabei zeigte sich, dass auch die digerierten Hefezellen, ebenso wie mit eau de Javelle behandelte agglutiniert werden.

BROUHA[368] hat das Serum von Krebskranken auf Agglutination gegenüber der als Ursache solcher Neubildungen in Anspruch genommene Hefen (CURTIS, SANFELICE, PLIMMER) mit negativem Erfolge geprüft. SANFELICE findet darin keinen Einwand, denn er konnte im Serum seiner Versuchstiere auch keine Agglutinine wohl aber sensibilisierende Substanzen nachweisen.

Litteratur.

[1] M. GRUBER & H. DURHAM, Theorie der aktiven u. passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Münch. med. Woch., 1896, Nr. 9. — M. GRUBER, Ueber aktive u. passive Immunität gegen Typhus u. Cholera. Verhdlgen. des 14. Kongr. f. innere Medizin 1896, S. 207. — DURHAM, ebd. und Proceedings of the Royal Society, London, XI. 1896, vol. 59. — [2] R. PFEIFFER, kritische Bemerkungen zu Grubers Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Deutsche med. Woch., 1896, S. 232. — [2a] R. PFEIFFER & W. KOLLE, Weitere Untersuchungen über die

spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper und Reagenzglase. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896, S. 129 ff. — [3] DIEUDONNÉ, Schutzimpfung u. Serotherapie, Leipzig, 1900. — Ders., Experimentelle u. kritische Beiträge zur Kenntnis d. agglutinierenden Stoffe d. Immunsera. Habilitationsschrift Würzburg 1898. — [4] STERN & KORTE, Nachweis der baktericiden Reaktion im Blute von Typhuskranken. Deutsche med. Woch., 1904, S. 213. — [5] F. MESNIL, Action du sérum préventif contre le rouget des porcs. Ann. Pasteur, 1898, Nr. 8. — [6] GÉORGHIEWSKY, Du mechanisme de l'immunité vis à vis du bac. pyocyanique. Ibid., t. 13, p. 298. — [7] PANE, Ueber die Heilkraft des aus verschiedenen Tieren gewonnenen antipneumonischen Serums. Centralbl. f. Bakt., 1897 29. V. — [8] TRUMPP, Das Phänomen der Agglutination u. seine Bezieh. zur Immunität. Arch. f. Hyg., 1898, Bd. 33, H. 1—2. — [9] GENGOU, Étude sur les rapports entre les agglutinines et les lysines dans le charbon. Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 642. — [10] FÖRSTER, Quantitative Untersuchungen über die agglutinierende und baktericide Wirkung des Blutserums von Typhuskranken und Rekonvaleszenten. Ztschr. f. Hyg., Bd. 24. — [11] A. WASSERMANN, Ueber Agglutination und Präcipitation. Ebd., Bd. 42, S. 267. — [12] WIDAL & SICARD, Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. Ann. Pasteur, 1897, p. 392. — [13] J. WIDAL, Sur les propriétés agglutinantes et bactericides du sérum des convalescents de fièvre typhoide. Sém. med., 1896, Nr. 51. — [14] PAUL COURMONT, Séroprognostic de la fièvre typhoide Paris 1897. — [15] GOLDBERG, Die Agglutionsreaktion bei Infektion verschiedenen Grades. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30, S. 605. — [16] TROUSAINT, La réaction de Widal et le pronostic de la fièvre typhoide. Soc. de biol., 7./II. 1903. — [17] DEUTSCH, Die Serodiagnostik des Typhus etc. Gesellschaft der Aerzte, Budapest 20. II. 1897. Centralbl. d. med. Wiss., 1903, Nr. 23. — [18] R. KOCH, Ueber Agglutination von Tuberkelbacillen und über die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Woch., 1901. — [19] ACHARD, Soc. méd. des hôpit., 9. Octobre 1896. — [20] LEVY, Ein Beitrag zur Immunisierung m. Typhusbaz. u. Typhusimmunität. Wien. klin. Woch., 1897, Nr. 33. — [21] EVANS LAMING, The variations in bactericidal value of the serum of patients convalescent from the typhoid fever etc. Journ. of Path. and Bact. 1903. — [22] JÜRGENS, Beobachtungen über die Widalsche Reaktion und die Mitagglutination von Typhoidbazillen. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 13. — [23] WIDAL & SICARD, La mensuration du pouvoir agglutinant chez les typhiques. Soc. de Biol. 1897, p. 186. — [24] ARONSON, Weitere Untersuchungen über Streptokokken. Deutsche med. Woch., 9. VI. 1903. — [25] NEUFELD, Ueber die Agglutination d. Pneumokokken. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 54. — [26] FISCHER, Zur Aetiologie der Fleischvergiftungen. Ebd., 1902, Bd. 39, 447. — [27] ALDO CASTELLANI, Ueber das Verhältnis der Agglutinine zu den Schutzkörpern. Ebd., 1901, Bd. 37, S. 381. — [28] LÖWIT & SCHWARZ, Ueber Baktericidie u. Agglutination im Normalserum. Ztschr. f. Heilk., 1903, Bd. 24, H. 8. — [29] MERTENS, Beitr. zur Immunitätsfrage. Deutsche med. Woch., 1901, S. 381. — [30] LANDSTEINER, Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, S. 546. — [31] F. KASTEN, Ueber die Bildung von spezifischen Antikörpern nach kutaner Infektion. Deutsche med. Woch., 1903, S. 637. — [32] FRÄNKEL & OTTO, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserum. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 39. — [33] WIDAL & NOBÉCOURT, Dissociation de la propriété immunisante et de la propriété agglutinante. Soc. de Biol. 1897, p. 842. — [34] BRIEGER & SCHÜTZE, Ueber die Darstellung einer spezifisch wirkenden Substanz aus Typhusbacterien. Deutsche med. Woch., 1902, S. 477 u. 478. — [35] BRIEGER & MAYER, Weitere Versuche zur Darstellung spezifischer Substanzen d. Bakterien, Deutsche med. Woch., 1903, S. 309. — [36] M. GRUBER, Referat am XVI. internationalen Kongress f. Hygiene, Brüssel, 1903, I. Sektion. — [37] BESREDKA, Étude de l'immunité dans l'infection typhique expérimentale. Ann. Pasteur, 1901, t. 15. — [38] METSCHNIKOFF, L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901; deutsche Uebersetzung 1902, Jena. — [39] O. GENGOU, Recherches sur l'agglutination dans le charbon et les relations entre les divers propriétés du sérum. Arch. internat. de Pharmacol. et de thérapie. 1899, VI, p. 289. — [40] L. VERNAY, Contributo allo studio delle stimuline. Rif. med., 3. giugno 1903. — [41] SALIMBENI, Recherches sur l'immunité, Sur l'agglutination. Ann. Pasteur, 1897, p. 277. — [42] R. PFEIFFER, Referat vom XVI. internationalen hygien. Kongresse in Brüssel 1903. — [43] O. BAIL, Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. Prag. med. Woch., 1901, Nr. 7 u. 12. — Ders., Versuche über Typhusagglutinine und Präcipitine, Arch. f. Hyg., Bd. 42, S. 307. — [44] SAWTSCHENKO, Contribution à l'étude de l'immunité. Ann. Pasteur, 1897. — SAWTSCHENKO & MELKICH, Immunité contre la fièvre recurrente. Ibid., t. 15, 1901, S. 497. — [45] MALVOZ, Sur la présence d'agglutinines spécifiques dans les cultures microbiennes. Ibid. t. 13, 1899, p. 630. — [46] EMMERICH

& Löw, Bakteriolyt. Enzyme als Ursachen der erworbenen Immunität. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 31. — Dies., Münch. med. Woch., 1899, Nr. 47 und Centralbl. f. Bakt., Nr. 29. — [46a] KLIMOFF, Zur Frage der Immunstoffe des Organismus. Ztschr. f. Hyg., Bd. 37. — [47] R. KRAUS & L. LÖW, Ueber Agglutination. K. k. Ges. d. Aerzte in Wien, 27. I. 1899, Wien. klin. Woch., 1899, Nr. 5. — [48] H. DURHAM, Observations on Micrococcus melitensis. Journ. of path. and bact., 1898, V, p. 378. — Ders., The agglutinat. or sedimenting properties of Sera and their relation to immunity. Lancet, 1898, vol. 2, p. 446. — — [49] M. GRUBER, Z. Theorie d. Agglut. Münch. med. Woch. 1899. — [50] C. STERNBERG, Z. Verwertbark. d. Agglut. f. d. Diagn. der Typhusbaz. Z. f. Hyg., Bd. 34. — [51] M. H. VINCENT, Sur les aptitudes pathogènes des microbes saprophytes, Ann. Pasteur, 1898, p. 785. — [52] A. POSSELT & R. v. SAGASSER, Ueber Beeinflussung der Agglutinine durch spezif. Absorptionen etc. Wien. klin. Woch., 1903, Nr. 24. — [53] MANN, Beiträge z. Frage der spezif. Wirkung der Immunsera. Arch. f. Hyg., 1899, Bd. 34. — [54] OSTRIANINE, Sur les propriétés bactericides du sérum sanguin pendant les maladies. Ann. Pasteur, t. 15, 1901, p. 266. — [55] P. MÜLLER, Zur Theorie der antibakteriellen Immunität Centralbl. f. Bact., Bd. 34, S. 700. — [56] NICOLLE & TRENEL, Recherches sur le phénomène de l'agglutination, Ann. Pasteur, 1902, t. 16, p. 562. — [57] GRÜNBAUM, Preliminary note on the use of the agglutinative action etc. Lancet 1896, vol. 2, 19. IX. — Ders., On the agglutinative action of human Serum etc. Ibid. Nr. 25. — Ders., Ueber den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung von menschl. Serum f. die Diagnose d. Abdominaltyphus. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 13. — [58] KOLLE & OTTO, Die Differenzierung der Staphylococcen mittels der Agglutination. Ztschr. f. Hyg., Bd. 41, S. 369. — [59] KOLLE, Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., 1903, Bd. 11. — [60] HETSCH & LENTZ, Beitrag zur Frage nach der Spezifizität der im Serum des normalen u. choleraimmunisierten Pferdes enthaltenen Agglutinine. Festschrift zu Ehren Kochs 1904, S. 17. — [61] LAMBOTTE & MARÉCHAL, L'agglutination du bac. charboneux par le sang humain normal. — [62] O. LENTZ, Weitere Beiträge zur Differenzierung des Shigaschen und des Flexnerschen Bacillus. Ztschr. f. Hyg., Bd. 43, S. 480. — [63] KÖHLER & SCHEFFLER, Die Agglutination von Fäkalbakterien bei Typhus abdominalis durch das Blutserum. Münch. med. Woch., 1900, Nr. 22 u. 23. — [64] JATTA, Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusb. u. d. Mikroorganismen der Coligruppe. Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 33. — [65] G. MÜLLER, Dissert. Bern 1901. — [66] PFAUNDLER, Zur Serodiagnostik im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 50, S. 295. — [67] KASSEL & MANN, Lehre von der Gruber-Widalschen Serumdiagnose des Typhus. Münch. med. Woch., 1899, Nr. 18. — [68] STEINBERG, Ueber Agglutination v. Typhusbazillen durch das Blutserum Ikterischer. Münch. med. Woch., 1904. — [69] RIBBERT, Lehrb. d. allgem. Pathol. u. s. w. Leipzig 1901. — [70] ROGOSINIKI, Bull. de l'Academie des sciences de Cracovia, 1902. — [71] WRZOSEK, Recherches sur les voies de passage des microbes du tube digestif etc. Ibid., Nov. 1903. — [71a] HALBAN, Ann. Pasteur, 1898. — [72] BORDET, Méchanisme de l'Agglutination (Fußnote). Ibid., 1899. — [73] EISENBERG & VOLK, Untersuchungen über die Agglutination. Ztschr. f. Hyg., Bd. 46, S. 155. — [74] A. RODET, Sur l'agglutinine des sérums normaux. Quelques particularités des pouvoir agglutinatif et précipitant etc. Soc. de biol., 1903, p. 1628. — [75] P. E. PICK, Zur Kenntnis der Immunkörper. III. Mitt. Hofmeisters Beiträge, 1902, Bd. I. — [76] R. KRAUS, Ueber ein akut wirkendes Bakteriohämolysin. C. f. Bakt., 1903, Bd. 34. — [77] W. HOFFMANN, Ueb. d. Auftret. v. Agglutinin. b. cut. Injekt. Hyg. Rdsch., 1903, S. 114. — [77a] NOBÉCOURT, & BIGART, Des propriétés agglutinatives comparées du serum sanguin et des serosités pour le Bacille d'Eberth au cours des infections etc. Soc. de biol., 2. II. 1901. — [78] C. STÄUBLI, Ueber die Bildung der Typhusagglutinine etc. Centralbl. f. Bakt., I. Abt. Bd. 36, Nr. 2. — [78a] SHIGA, Ueb. akt. Immunis. v. Menschen gegen Typhusb. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 4. — [79] OBERMAYER & PICK, Ueber den Begriff der Art und Zustandsspezifizität (originäre und konstitutive Gruppierung) und die Beeinflussung der chemischen Eigenart des Tierkörpers. Wien. klin. Woch., 1904, 10. III. — [80] PFEIFFER & KOLLE, Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 46. — [81] WRIGHT & SEMPLE, Remarks on vaccination against typhoid fever. Brit. med. journ., 30. I. 1897. — [82] CHANTEMESSE & RAMOND, Fièvre typhoïde expérimentale. Soc. de biol. 1897, p. 719. — [83] P. REMLINGER, Fièvre typhoïde expérimentale par contamination alimentaire. Ibid. e Annales Pasteur, t. 11, p. 55. — [84] J. REHNS, L'absorption des toxines, Agglutinines etc. injectés au niveau des voies respiratoires. Soc. de biol., 22. VI 1901. — [85] D'ESPINE & MALLET, Note sur la serodiagnostic de la fièvre typhoïde. Revue méd. de la Suisse romande, 1898, Nr. 3. — [86] MAC CRAE, Agglu

tination obtained by intraperitoneal insertion of celloidin capsules. Journ. of exper. med., vol. 5. — [87] J. Rehns, L'agglutinabilité du bac. typhique; mesure de son pouvoir agglutinogène. Soc. de biol., 21. XII. 1901, p. 1143. — [88] P. Klinger, Beitrag zum v. Drigalski-Conradischen Verfahren des Tyb. Nachweises und zur Identifizierung typhusverdächtiger Bazillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 542. — [89] R. Pfeiffer, Ueber Virulenz. Festschrift zu Ehren Kochs 1904. — [90] K. k. Gesellschaft d. Aerzte in Wien. — [91] Widal & Sicard, Pouvoir agglutinatif des animaux au sang froid. Soc. de biol., 27. XI. 1897. — [92] Chantemesse, Widal cit. aus Bensaude, Phénomène de l'agglutination. Paris 1897, S. 42. — [93] Defalle, Recherches sur le rôle de l'enveloppe des microbes dans l'aglutination. Ann. Pasteur 1902, p. 756. — [94] E. Levy & H. Bruns, Beiträge zur Lehre der Agglutination. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 23. — [95] G. Winterberg, Untersuchungen über das Typhusagglutinin etc. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 32. — [96] Valagussa, Ricerche di technica serodiagnostica nelle fiebre tifoide. Ann. d'igiene speriment., 1900, vol. 10. — [97] A. Orlowski, Studien über biologische u. pathogene Eigenschaften des Bact. coli. Diss. St. Petersburg 1897. Ref. in Baumgartens Jahresb., 1897, S. 402. — [98] P. E. Pick, II. Mitt. Hofmeisters Beiträge, 1901, Bd. 1. — [98a] Neisser & Shiga, Ueber freie Rezept. von Typhus u. Dysenteriebac. etc. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 4. — [99] A. Rodet & Lagrifoul, Soc. de biol., 1903, p. 1626. — Dies., La propriètè agglutinative du sérum des animaux immunisés a l'égard du bacille d'Eberth etc. Journ. de phys. et path. gén., 1902. — [100] Levaditi, L'action des sels sur l'organisme au point de vue de la genèse des propriétés agglutinatives. Soc. de biol., 1899, p. 757. — [101] Fodor & Rigler, Das Blut mit Typhusbac. infizierter Tiere. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 930. — [102] Deutsch, Contribution a l'étude de l'origine des anticorps typhiques. Ann. Pasteur, 1899, p. 689. — [103] Jatta, Experimentelle Untersuchungen üb. die Agglutination des Typhusbac. u. d. Mikroorganismen der Coligruppe. Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 33. — [104] van Emden, Ueber die Bildungsstätte der agglutin. Substanz bei der Infektion mit Bact. aërogenes. Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, S. 19. — [105] Jörgensen & T. Madsen, The fate of typhoid and Cholera agglutinins during active and passive Immunisation. Festskrift, edited by Salomonsen, Kopenhagen 1902. — [106] E. Levin, Coli agglutinins and their course of formation. Ibid. — [107] Weinberg, Séroreaction chez les anciens typhiques. Soc. de biol., 1897, p. 905. — [107a] Grünbaum, Blood and the identification of bacterial species. Science progress, 1897, vol. 1, Nr. 5. — [108] Köhler, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., 1901, Bd. 8. — [109] Kraus & Joachim, Zur Frage der passiven Immunisierung. Wien. klin. Woch., 1903, Nr. 50. — [110] Stern, Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Woch., 1897, S. 225. — [111] Kreissel, Klinische Erfahrungen über die Gruber-Widalsche Reaktion. Wien. klin. Woch., 1904, Nr. 5. — [112] P. Courmont, Courbes agglutinantes chez les typhiques. Revue de méd., 1900, t. 20, p. 317—339 et 483. — [113] Pamart, A propos des courbes de séroreaction dans la typhoid. Soc. de biol., 1899, p. 121. — [114] Vedder & Duval, The etiology of acute Dysentery. Journ. of experim. Medicine in the United states, 1902, vol. 6. — [115] Bird & Lamb, Mediterranean or Malta fever. Lancet, 1899, 2. IX. — [116] Achard & Bensaude, Sur la presence de la propriété agglutinante dans le plasma sanguin et dans les divers liquides de l'organisme. Academ. des sciences, 28. IX. 1896. — [117] P. Courmont, Répartition, formation et destruction de la substance agglutinante. Sem. méd., 1897, p. 105. — [118] J. Levy & Giseler, Untersuchungen üb. Typhusserum. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 50 u. 51, S. 1435, 1474. — [119] P. Courmont, Sérodiagnostic des épanchements tuberculeux des sereuses. Congrès de la Tuberculose, Paris, 1898. — [120] Ménétrier, Fièvre typhoide compliquée de pleuresie. B. et m. de la soc. méd. des hôp., 1896, p. 850. — [121] Courmont, Disparition in vitro du pouvoir agglutinant des humeurs des typhiques. Soc. de biol., 27. III. 1897. — [122] A. Hofmann, Die Serodiagnostik d. Typh. abdom. Centralbl. f. inn. Med., 1897, Nr. 20. — [123] Urban, Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus etc. Wien. med. Woch., 1897, Nr. 32—35. — [124] Achard & Lannelongue, Sur le passage de la propriété agglutinante à travers la placenta. Soc. de biol., 1897, p. 255. — [125] Dieudonné, Die Vererbung der Agglutinine bei cholera-immunisierten Meerschweinchen. Würzburg, Festschrift der phys.-med. Gesellsch., 1899. — [126] Remlinger, Contribution expérimentale a l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité etc. Annal. Pasteur, 1899, t. 13. — [127] Jurewitsch, Ueber den vererbten und intrauterinen Uebergang der agglut. Eigenschaften des Blutes und die Bildung der Agglutinine im Körper der Embryonen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, p. 76. — [128] Étienne, Formation autonome des substances agglutinantes par l'organisme fœtal au cours d'une fièvre typhoide maternelle. Soc. de biol., 1899, p. 860. — [129] Jehle, Ueber

die Agglutinationskraft und den Bakterienbefund in Föten typhuskranke
Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 20, p. 525. — [130] CHARRIÈRE & APPERT,
de la réaction agglutinante dans les humeurs d'un embryon etc. Soc.
7. XI. 1896, et Presse méd., nov. 1896. — [131] STENGEL, New-York med
1898, p. 338. — [132] KIRTON, Med. Suppl. to Metrop. Asyl Boards Re
p. 198. — [133] STÄHELIN, Ueber die Widalsche Serumdiagnose des Typhus
Correspdzbl. f. Schweizer Aerzte, 1898, Nr. 6 u. 7. — [134] H. SHAW, Batty
1897, t. 2, p. 539. — [135] BOLTON, The significance of the typhoid serum re
in the offspring of patients suffering from enteric fever. Journ. of pathol.
vol. 7, p. 137. — [136] MOSSÉ & DAUNIC, Séroreaction chez l'enfant d'une
atteinte de dothiéntenteric. Soc. de biol., 1897, p. 238. — [137] MAHRT, Ueber
Uebergang der Typhusagglutinine von der Mutter auf das Kind. Centralbl. f.
wechsel- und Verdauungskrankheiten, 1901, Bd. 2, H. 1. — [138] CHAMBERLENT &
PHILIPPE, Fièvre typhoide, accouchement prématuré—propriété agglutinative
sang chez la mère et chez l'enfant. Soc. gyn. et obst. de Bordeaux, 10. XI. 18
— [139] GRIFFITH, Fetal typhoid fever and the Widalreaction. Med. News Pt
1897, Nr. 20. — [140] SCHOLTZ, Beiträge zur Serodiagnostik des Abdominaltyph
Hyg. Rundschau, 1898, S. 423. — [141] ZÄNGERLE, Agglutinierende Fähigkeit
Blutes bei einem gesund. Kind einer typhuskranken Mutter. Münch. med. Wo
1900, Nr. 26. — [142] LAGRIFOUL & PAGÈS, Sur le passage de l'agglutinine de la m
au foetus dans les cas de tuberculose maternelle. Soc. de biol.. 25. VII. 1903
[143] HALBAN & LANDSTEINER, Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen
rums u. s. w. K. k. Ges. d. Aerzte in Wien. Wiener klin. Woch., 1901, Nr.
— [144] WIDAL & SICARD, Soc. méd. des hôp., 1896, p. 655 et 15. I. 1897. — [145] I
MANS, Della azione agglutinativa dell' urina dei tifosi etc. Riforma med., 1
vol. 4. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23. — [146] BEISER, Zur Agglutination der
phusbazillen durch den Harn Typhuskranker. — [147] STÄUBLI, Experiment. Ur
suchungen über die Ausscheidung der Typhusagglutinine. Centralbl. f. Bakt., Bd
Nr. 5. — [148] CHRAINS & WENHARDT, cit. bei ANJETZKY & WENHARDT, Beiträge
Agglutination des Pestbacillus. Berl. klin. Woch., 1902, S. 748. — [149] KÖH
Münch. med. Woch., 1903. — [150] CANTANNI, Ueber die agglutinative Eigensc
der Galle. Centralbl. f. Bakt., I. Abt.. Bd. 33, S. 731. — [151] ACHARD & BENSAU
Fièvre typhoide chez une nourrive. Bull. de la soc. méd. des hôp., Paris, 31.
1896. — [152] THIERCELIN & LENOBLE, Action agglutinante du lait d'une typh
etc. Presse méd., 1896, p. 374. — [153] R. KRAUS (1896), Ueber Ausscheidung
Antikörpern in der Milch. K. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien, 4. XII, 1896. Wi
klin. Woch., 1896, 16. XII. — Ueber Antikörper in der Milch. Centralbl. f. B
Bd. 21, Nr. 15/16. — [154] RODELLA, Experimenteller Beitrag zur Serumreaktion
Proteus vulgaris. Ebd., 1900, Bd. 27, S. 583. — [155] CASTAIGNE, Transmission
l'allaitement etc. Soc. de biol., 13. XI. 1897. — [156] P. COURMONT & CADE, Tr
mission de la substance agglutinante par l'allaitement. Soc. de biol., 1899, p.
— [157] SCHUHMACHER, Uebergang der Agglutinine auf den Fötus. Ztschr. f. H
Bd. 37, S. 323. — [158] LANDOUZY & GRIFFON, Transmission par l'allaitement
pouvoir agglutinant etc. Soc. de biol., 1897, p. 950. — [159] PALTAUF, K. k.
sellsch. d. Aerzte in Wien, 28. V. 1897. — [160] RATH, Ueber den Einfluss der b
bildenden Organe auf die Entstehung der Agglutinine. Centralbl. f. Bakt., Bd
— [161] FIGARI, Antitoxine und Agglutinine im Blute immunisierter Tiere. I
klin. Woch., 1904, Nr. 7. — [162] DURHAM, Note on the diagnostic value of the se
of typhoid fever patients. The Lancet. — [163] PFEIFFER & VAGEDES, Beitrag
Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe des spezifischen Choleras
körpers. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 19. — [164] KOLLE, I. Bd. d. Handbuc
S. 288. — [165] GILBERT & FOURNIER, Contribution à l'étude de la psittacose. S
de biol., 19. XII. 1896. — [166] ACHARD & BENSAUDE, Sur l'agglutination des div
échantillons du bacille d'Ebert et des bacilles paratyphiques. Soc. de biol., 21.
1896. — [167] WIDAL & SICARD, Sur les affections paratyphoïdiques et le se
diagnostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 1896. — Différenciation
bacille typhique et du bacille de la psittacose par la réaction agglutinante. S
de biol., 28. XI. 1896. — [168] NICOLLE, Une epidémie de psittacose, janv. 1899
[169] BENSAUDE, Le phénomène de l'agglutination. Paris 1897. — [170] DURHAM,
the serumdiagnosis of typhoid fever with especial reference to the bacillus
Gaertner and its allies. The Lancet, 15. I. 1898. — [171] SMITH & S. TENNANT
study of the epidemie of typhoid fever in Belfast. Brit. med. Journ., 1898, vo
— [172] KLEIN, The source of the germicidal element in bloodserum. Ref. Bau
Jahrb., Bd. 13, 359. — [173a] VAN DE VELDE, Essai d'agglutination vis à vis
25 variétés de colibacilles authentiques etc. Bull. de l'Acad. Royale de méd
Belgique, avril 1897. — [173b] Ders., Pouvoir agglutinant d'un sérum de ch

contre la fièvre typhoide. Compt. rend. de la soc. de biol., 1897, Nr. 30.
ers., Valeur de l'agglutination etc. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, S. 481. —
LAM, Journ. of path. and bact., 1897. — [174a] LESAGE, Serumdiagnose der
iarrhöen. Soc. de biol., 16. X. 1897. — [175] FRÄNKEL, Ueb. den Wert der
hen Probe zur Erkennung des Typhus abdom. D. med. Woch., 1897, Nr. 3.
CHANTEMESSE, Sem. méd., 1897, p. 303. — [176] USTVEDT, Untersuchung. üb.
Reaktion, Verhandl. d. 2. nordd. Kongresses f. inn. Med. Baumg. Jahresb.,
S. 342. — [177] BECO, Recherches sur le sérodiagnostic de la fièvre typhoide.
e l'Acad. Royale de méd. de Belgique, 1896, Nr. 11. — [178] P. COURMONT,
rodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. de biol., 1896, p. 819; Sem. méd.,
— [179] CHRISTOPHERS, Normal serum in relation to the diagnosis of the
ide bacillus. Brit. med. Journ., 16. II. 1897. — [180] A. RODET, Sur l'aggluti-
n du bacille d'Eberth et du B. coli. 3. mémoire. Journ. de physiol. et path.
, 1901, t. 3, p. 115—628. Idem, 4. mémoire. Ibid., p. 629—643 et Soc. de
, 15. II. 1902. — [181] ZIEMKE, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis.
sche med. Woch., 1897, Nr. 15. — [182] TARCHETTI, Contributo allo studio della
diagnosi nell' infezione tifoide. Gazz. d'osped., 6. XI. 1898. — [183] BRANCATI,
erodiagnosi della febre tifoide. Gazz. degli ospedali, 12. XI. 1899. — [184] VAN
VELDE, Études sur les cas négatifs obtenus par la méthode de Widal
le diagnostic de la fièvre typhoide. Acad. de méd. de Bruxelles, 27. III.
— [185] MILLS, De la méthode de Widal de sérodiagnostic de la fièvre typhoide.
r. zu Moskau, 1897. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 37. — [186] PFAUNDLER,
Gruppenagglutination und über das Verhalten des Bacterium coli bei Ty-
Münch. med. Woch., 1899, Nr. 15. — [187] BIBERSTEIN, Beiträge zur Serum-
ostik des Abdominaltyphus. Ztschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27, H. 3. — [188] STERN,
sserum und Colibazillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, H. 16. — [189] SAVAGE,
ks on the cases of enteric fever etc. Lancet, 1900, vol. 2, p. 1401. —
RHAM, On an epidemie of gastroenteritis associated with a variety of the
is enteritidis. Brit. med. Journ., 1898, vol. 2, p. 588. — [191] SKLOWER, Bei-
zur Serumdiagnostik des Typhus abd. In.-Diss. Leipzig, 1897. — [192] BRUNS
YSER, Ueber die Verwertbarkeit des Agglutinationsphänomens zur klin.
ose und zur Identifizierung von Bakterien der Typhus-Coligruppe. Ztschr.
., 1903, Bd. 43. — [193] BOSSAERT, Étude sur l'agglutination comparée du
n cholérique et des microbes voisins. Ann. Pasteur, 1898, t. 12. — [194] KÜHNAU,
die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch.,
Nr. 19. — [195] THOMASSEN, Une nouvelle sépticémie des veaux avec nephrite
Ann. Pasteur, 1897, p. 523. — [196] ACHARD, citiert aus BENSAUDE, p. 267. —
, idem p. 268. — [197] LANNELONGUE & ACHARD, Compt. rend. de l'Acad. des
., 5. X. 1896. — [198] FISCHER, Vorlesungen üb. Bakterien, II. Aufl., S. 79. —
EDEL, Sem. méd., 1896. — [199] GWYN, Johns Hopk. Hosp. Bull., 1898, p. 54. —
SHING, ibid., 1900, p. 156. — [201] SCHOTTMÜLLER, Ueb. eine d. Bild d. Typhus
de Erkrank., hervorgerufen durch typhusähnl. Baz. Deutsche med. Woch.,
p. 511. — Ders., Weit. Mitt. über mehrere das Bild des Typhus bietende
heitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen (Paratyphus). Ztschr.
.. 1900, Bd. 36, S. 368. — [202] KURTH, Eine typhusähnliche durch einen bisher
beschriebenen Bacillus (Bac. Bremensis febr. gastr.) bedingte Erkrankung.
che med. Woch., 1901, Nr. 30 u. 31. — [203] BRION & KAYSER, Ueber eine
ikung mit dem Befunde eines typhusähnlichen Bakteriums im Blute (Para-
.. Münch. med. Woch., 1902, p. 15. — [204] DE FEYFER & KAYSER, Eine
ie von Paratyphus. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 41 u. 42. — [205] KAYSER,
den Paratyphus. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 18. — [206] COLEMANN &
N, Paratyphoid Infection. Amer. Journ. of med. sc., August 1902. — [207] JOHN-
Paratyphoid fever; report of 4 cases; analysis of all reported cases. Ibid. —
WLETT, Report of a case of paratyph. fever. Amer. journ. of med. sc., August
— [210] LIBMANN, Paracolon Infection. Journ. of. med. research., vol. 8, Nr. 1.
HUME, cit. bei BRION, Paratyphus. — [211] KOLLE & GOTSCHLICH, Unter-
igen über die bakteriol. Choleradiagnostik u. s. w. Ztschr. f. Hyg., Bd. 44. —
TH, Zur Kenntnis d. Säuglingsstuhles. Centralbl. f. Bakt., Bd. 25, S. 689. — [213]
F, Beiträge z. Lehre d. Agglutination mit besonderer Bezugnahme auf die Coli-
teusgruppe. Ebd., Nr. 25 u. 8/9. — [214] ROTHBERGER, Ueber Agglutination
cterium coli. Ztschr. f. Hyg., Bd. 34, Heft 1. — [215] RADZIEWSKY, Beitrag zur
is d. Bacterium coli (Biologie, Agglutination, Infektion). Centralbl. f. Bakt.,
Bd. 26, Nr. 24 u. 25. — Beitrag zur Kenntnis des Bacterium coli (Biologie,
tination, Infektion und Immunität). Ztschr. f. Hyg., 1900, Bd. 34, Heft 3. —
RHAM, Some theoretical considerations upon the nature of agglutinins,
er with further observations upon Bact. typhi abdom. etc. Journ. of exp.

Med. vol. 5, p. 353. — [217] EHRLICH & MORGENROTH, Ueber Hämolysine. Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 21 u. 22, vergl. Schlussbetrachtungen Bd. 8, der Spec. Path. u. Therapie, herausgegeben v. Nothnagel, Wien, 1901. — [218] SMITH & REAGH, The agglutination affinities of related bacteria parasitic in different hosts. Studies from the Rockefeller Institut to med. Research, I, 1904. — [219] FR. PASSINI, Bacillus putrificus Bienstock u. Gasphlegmonebacillus. Variabilität d. Bakterien u. Agglutinationsphänome. Münch. med. Woch., 1904. — [220] DRIGALSKI, Ueber eine durch Genuss von Pferdefleisch veranlasste Massenvergiftung. Festschrift zu Ehren Kochs 1904. — [221] LIPSCHÜTZ, Ueber die bakteriolog. Diagnose des Typh. abdom. mit Hilfe des v. Drigalski-Conradischen Nährbodens u. d. Agglutination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, S. 798. — [222] LUBOWSKY & STEINBERG, Ueber Agglutination der Typhusbazillen bei Proteus- u. Staphylokokkeninfektion. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. 69. — [223] STERN, Ueber den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 30 u. 31. — [224] LOMMEL, Eine Fehldiagnose auf Grund der Gruber-Widalschen Reaktion. Münch. med. Woch., 1902 Nr. 8. — [225] ZUPNIK, Erfahrungen über die Gruber-Widalsche Reaktion und Autoagglutination bei Typhus abdominalis. Ztschr. f. Heilk., Bd. 22. — Ders., Widalsche Serumreaktion bei Weilscher Krankheit. Münch. med. Woch., 1902, S. 1305. — [226] ECKARD, Serumreaktion bei Weilscher Krankheit. Ebd., 1902, S. 1129. — [227] MEGELE, Widalsche Serumreaktion bei Leberabscess.. Ebd., 1903, S. 598. — [228] LANGSTEIN & MEERWEIN, Gruber-Widalsche Serumreaktion bei Icterus. Wiener klin. Woch., 1903, S. 787. — [229] JOACHIM, Zur Frage der Gruber-Widalschen Reaktion bei Icterus. Ebd., 1903, S. 988. — [230] EISENBERG & KELLER, Ueber die Spezifität der Serodiagnostik der Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., 1903. — [231] R. KÖNIGSTEIN, Ueber die agglutinierenden Eigenschaften der Galle und des Serums beim Icterus. Wiener klin. Woch., 1903, S. 985. — [232] KÖHLER, Die Widalsche Reaktion bei Gelbsucht. Münchner med. Woch., 1903, Nr. 32. — [233] GILBERT & LIPMANN, De la réaction agglutinante dans l'ictère. Soc. de biol. 19. XII., 1903. — [234] STEINBERG, Ueber Agglutination von Typhusbazillen durch das Blutserum. Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 11. — [235] ROSTOSKI, Die Serumdiagnostik. Würzburger Abhandlungen, Würzburg 1903. — [235a] HOKE, Wiener klin. Rundsch., 1898. — [236] WIDAL & NOBÉCOURT, Séroreaction dans une infection paracolibacillaire. Sém. med. 1897. — [237] E. SAQUEPÉE, Infection sécondaire par le Bac. mesenteric au cours de la fièvre typhoide. Ann. Pasteur, 1901, vol. 15 p. 261. — [238] DINEUR, Le sérodiagnostic de la fièvre typhoide envisagé au point de vue de sa valeur séméiologique. Bull. de l'Acad. Royale de méd. de Belgique 1897, Nr. 9, p. 705. — [239] A. CASTELLANI, Agglutination bei gemischter Infektion u. Diagnose d. letzteren. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 203. — [240] KRETZ, Beiträge zur Kenntnis der Agglutination der Bakterien. Jahrb. d. Wiener Krankenh., 1897 Bd. 6. — [240a] TOTSUKA, Studien über Bact. Coli. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 45 S. 115. — [241] KORTE, Ein Beitrag zur Kenntnis des Paratyphus. Ebd., 1903, Bd. 44 — [242] CONRADI, DRIGALSKI & JÜRGENS, Ueber eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. Ztschr. f. Hyg. 1902, Bd. 42. — [243] SION & NEGEL, Ueber eine von einem atyp. Colibac. veranlasste Erkrankung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 481. — [244] ZUPNIK & POSNER, Typhus u. Paratyphus. Prager med. Woch., 1903. — [245] JÜRGENS, Untersuchungen über die Ruhr. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 51, Heft 5 u. 6, auch Deutsche med. Woch. 1903, Nr. 46. — [246] LOR. VERNEY, Ueber die gegenseitige Wirkung aufeinanderfolgender Immunisierungen im tier. Organismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 29[?] u. 366. — [247] G. CAMY, Les races colibacillaires. Centr. f. Bakt., Bd. 32, S. 769 — [248] v. DUNGERN, Die Antikörperbildung. Festschr. f. Koch. 1904. — [249] DE NOBELE, Du sérodiagnostic dans les affections gastro-intestinales d'orig. alimentaire Bull. soc. de méd. Gand. 1899 (cit. aus Drigalski). — [250] TRAUTMANN, Die Bazillen der Fleischvergiftung und des Paratyphus. Ztschr. f. Hyg. Bd. 45, S. 139. — [251] DRIGALSKI, Ueber eine durch Genuss von Pferdefleisch veranlasste Massenvergiftung. S. 409. Festschr. z. 60. Geburtstage R. Kochs. — [252] J. MEYER, Die Agglutination d. Streptokokken. Deutsche med. Woch., 1902. Zur Einheit der Streptokokken. Berl. klin. Woch., 1902. — [253] SALGE & HASENKNOPF, Ueber Agglutination der Streptokokken bei Scharlach. Deutsche med. Woch., 1902 Verhandlungen deutscher Naturforscher u. Aerzte 1902. — [254] MOSER & v. PIRQUET Agglutination der Scharlachstreptokokken durch das menschliche Serum. Ebd. und Zur Agglutination der Streptokokken. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 560. — [255] MARTINI & LENTZ, Ueber die Differenzierung der Ruhrbazillen mittels der Agglutination. Ztschr. f. Hyg., Bd. 41, S. 540.

Typhusbacillus. — [256] P. TH. MÜLLER, Ueber Immunisierung d. Typhusbac. gegen spez. Agglutinine. Münch. med. Woch., 1903. — [257] W. HOFMANN

Zur Frage des Paratyphus mit bes. Berücksichtigung der bei ihr fehlenden Widalschen Reaktion. Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 17. — [258] BREUER, Zur Widalschen Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 47. — [259] GUERARD, The present status of the Widal reaction as a diagnostic test us typhoid fever. New-York med. Journ., 1900, Nr. 16. — [259a] CABOT, Remarks of Widal »clump reaction« in typhoid fever. Boston journ., 1897; Amer. med. Assoc., 1897, vol. 2. — [259b] ANDERS & MACFARLAND, Clinical and scientific contribution upon the value of the Widal reaction. Phil. med. Journ., 1899, vol. 3. — [260] PAKES, cit. bei [261] FIOCCA, Policlinico, 1900. Ref. Centr. f. inn. Med., 1901. — [262] MEWIUS, Die Widalsche Reaktion in ihrer Bedeutung für die Bekämpfung des Abdominaltyphus. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 32. — [263] HÜNERMANN, Bakteriol. Befunde bei einer Typhusepidemie. Ztschr. f. Hyg., Bd. 11, S. 522. — Ders., Ueber den Wert der Widalschen Serumreaktion bei Typhus. Deutsche mil.-ärztl. Ztschr., 1901. — [263a] SCHUMACHER, Typhus abdom. ohne Widalsche Reaktion. Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, S. 364. — [263b] SCHOLTZ & KRAUSE, Ueber den Wert der bakteriol. Untersuchungsmethoden u. s. w. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 41, S. 405. — [264] DIEUDONNÉ & RÖPER, Inaug.-Diss. Würzburg 1901. — [265] PECHÈRE & HEYER, Serodiagnostic de Widal positif dans un cas mortel de tuberculose aigue. Journ. méd. de Bruxelles, 1899, août. — [266] NÄGELI, Typhusepidemie in Oberlipp. Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, 1899, S. 547. — [267] KRAUSE & STERZ, Beitrag zur Typhusdiagnose aus dem Stuhle mittelst des v. Drigalski-Conradischen Verfahrens. Z. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, S. 469. — [267a] A. BURDACH, Der Nachweis von Typhusbazillen am Menschen. Ztschr. f. Hyg., Bd. 41, S. 305. — [267b] JEMMA, Beitrag zum Nachweis der Eberthschen Bazillen der Typhuskranken. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 33. — HERMANN, Intoxication carnée de Sirault. Arch. de méd. exp., 1899.

Dysenteriebacillus. — [268] SHIGA, Ueber den Erreger der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23, 24. — [269] KRUSE, Weitere Untersuchungen üb. die Ruhr u. Ruhrbazillen. Deutsche med. Woch., Nr. 23—24. — [270] FLEXNER, Comparative study of dysenterie bacills. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30. — [271] DÖRR, Beitrag zur Kenntnis des Dysenteriebacillus. C. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, S. 385. — — [272] TH. MÜLLER, Ueber den bakteriol. Befund bei einer Dysenterieepidemie in Südsteiermark. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31. — [273] PFUHL, DRIGALSKI, Veröffentl. auf dem Gebiete des milit. Sanitätswesens, 1902. — [274] JÜRGENS, Untersuchungen über die Ruhr. Ztschr. f. klin. Med., Bd. 51, H. 5 u. 6, auch Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 46. — [275] TH. ESCHERICH, Zur Aetiologie der Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 26, S. 385.

Diphtheriebacillus. — [276] NICOLAS, De l'action agglutinante du sérum antidiphth. sur le bac. Loffler et de son rôle dans les effets prévent. et anal. de ce sér. Arch. de Pharmacodyn., 1897 et Compte rend. de la soc. de biol., 1896. — [277] LANDSTEINER, Ueber Einverleibung sterilisierter Bakterienkulturen. Wien. klin. Woch., 1897. — [278] BRUNO, Ueber Diphtherie, Agglutination u. Serodiagnostik. Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 51. — [279] LUBOWSKI, Ueber einen atoxischen und avirul. Diphtheriest. Ztschr. f. Hyg., 1900, Nr. 35. — [281] SCHWONER, Ueber Differenzierung d. Diphtheriebaz. von den Pseudodiphtheriebazillen durch Agglutin. Wien. klin. Woch., 1902, Nr. 48. — [282] LIPSTEIN, Ueber Immunisierung mit Diphtheriebac. Deutsche med. Woch., 1902.

Rotzbacillus. — [283] MACFADYEN, Royal veterinary College, 1896. — [284] WLADIMIROFF, Ueber Agglutination bakterienfreier Filtrate von Rotzkulturen. Petersb. med. Woch., 1900. — [285] BOURGES & MERRY, Arch. de méd. expèr., 1900. — [286] POKCHICHEVSKY, L'agglutination entrant que moyen de diagnostic de la morve. Gazeta Botkine, 1901. — [286a] AFFANASIEFF, cit. aus Baumgartens Jahresb., 1900, Bd. 16, S. 47. — [287] MONTAGNE & HEANLEY, Agglutination and sedimentation in human glander. Lancet, 1904, p. 364. — [288] FOULERTON, ibid., 1897, p. 1201. — [289] F. KLEINE, Ueber Rotz. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, S. 183.

B. proteus. — [290] GRASSBERGER, Ein Fall von Gasphlegmone (Streptokokken u. Proteus). Jahrb. d. Wiener Krankenanstalt, 1896.

Kapselbazillen. — [291] WILDE, Ueber den bac. pneumon. Friedl. und verwandte Bakt. Dissert. Bonn 1896 und Wiener klin. Woch., 1897, S. 439. — [292] CLAIRMONT, Differentialdiagn. Untersuchungen über Kapselbaz. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 39. — [293] KRAUS, Achas y memorias del IX. Congr. intern. de Hyg. y demogr. es Madrid, vol. 1, p. 127. — [294] DEFALLE, Sur le rôle des enveloppes des bacteries. Ann. Pasteur, 1902. — [295] SICARD, Soc. de biol., 21. Oct. 1899. — [296] KRAUS & DONATH, Ref. Paltauf in Baumgartens Jahresb., 1897, S. 636. — [297] F. KLEMPERER & M. SCHREIER, Ueber Identität der Ozaena- und der Rhinosklerombazillen mit den Friedländerschen Bazillen. Ztschr. f. klin. Med., 1902, Bd. 45, S. 133.

Pestbacillus. — [298] Deutsche Pestkommission, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, 1897, Bd. 16. — [299] Wyssokowitsch & Zablotny, Ann. Pasteur, 1897, Nr. 7. — Zablotny, Deutsche med. Woch., 1897, 10. Juni. — Raus, Rapport sur les travaux de M. Wyssokowitsch etc. Acad. de méd. Paris, 13. VII. 1897. — [300] Paltauf, Sitzung der k. k. Ges. d. Aerzte in Wien, 28. Mai 1897 und Wien. klin. Woch., Nr. 22. — [301] Vagedes, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 17. — [302] Klein, Remarks on agglutination by plaque blood. Lancet, 1901. — [303] Kossel & Overbeck, Bakteriol. Untersuchungen über Pest. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 18, S. 113. — [304] Markl, Zur Agglutin. des Pestbacillus. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29. — [305] Kolle & Martini, Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 1—4. — [306] R. Neumann, Beitrag z. Frage der pestähnlichen rattenpathogenen Bakterien. Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, S. 450.

B. pyocyaneus. — [307] Achard, Loper & Grevet, Séroreaction dans l'infection pyocianique chez l'homme. C. r. d. l. soc. de biol., 15. Nov. 1902. — [308] Ph. Eisenberg, Ueber die Anpassung der Bakterien an die Abwehrkräfte des infiz. Organismus. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, S. 739. — [309] Escherich, Pyocyaneus-Infektionen bei Säuglingen. Ebd., 1899, Bd. 25, S. 117. — [310] P. Müller, Zur Lehre von den bakteric. u. agglutinierenden Eigenschaften des Pyocyaneus-Immunserums. Ebd., 1900.

Bac. influenzae. — [311] Arn. Cantani, Immunisierungsversuche gegen Influenza. Ztschr. f. Hyg., Bd. 42, S. 505. — [312] Jehle, Ztschr. f. Heilkd., 1901 Abt. f. Innere Medizin.

Tetanus. — [313] Bordet, Sur la mode d'action des sérums préventifs. Ann. Pasteur, 1896, p. 211. — [314] Courmont & Julien, De l'agglutination du bac. de Nicolaier par le sérum d'animaux normaux, tetaniques ou immunisés. Arch. de méd. expér., p. 54. — [315] Courmont, Deuxième note sur l'aggl. du bac. de Nicol. C. r. de la soc. de biol., p. 163. — [316] Sabrazès & Rivière, Réaction agglutinante du sérum de l'homme et de l'animal tétanique sur le bacille de Nicolaier. Soc. de biol., 26 juin 1897. — [317] Behring, Zur antitoxischen Tetanustherapie. Deutsche med. Woch., 1903.

Tuberkelbacillus. — [318] Park, Bemerkungen über die Wirkung des Blutserums tuberkulöser Tiere und Menschen auf den Tuberkelbacillus. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 27, S. 675. — [319] S. Arloing, Agglutination du bacille de la tuberculose vraie. Congr. de méd. int. Montpellier, 1898. — Ders., Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la Tuberculose humaine en milieu liquide et sur une variété mobile de ce bacille. Compt. rend. ac. de sc. 1898, t. 126, p. 1319—1321. — Ders., Du diagnostic de la tuberculose par la séroagglut. Congr. int. Paris, 1900, août. — [320] P. Courmont, Action des épanchements des séreuses tuberculeux ou non sur les cultures de bacilles de Koch en milieu liquide. Compt. rend. soc. de biol., 1898, 28. V. — Ders., Sérodiagnostic des épanchements tuberculeux. Congr. pour l'étude de la Tuberc., Paris 1898. — Ders., L'agglutination du bacille de Koch par les épanchements tuberculeux. Compt. rend. soc. de biol., 1900, 24. XI. — [320a] S. Arloing & P. Courmont, De l'obtention des cultures du bacille de Koch les plus propices à l'étude du phénomène de l'agglutination par le sérum sanguin de tuberculeux. Congr. pour l'étude de la tub., Paris 1898. — [320b] Dies., Étude sur la recherche et la valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin de l'homme. Ibid., p. 516. — Dies., De l'obtention de cultures du bacille de Koch les plus propices à l'étude du phénomène de l'agglutination par le sérum sanguin des tuberculeux. Compt. rend. Ac. de sc., 1898, 8. août, t. 127, p. 312. — Dies., De l'agglutination du bacille de Koch; agglutination au sérodiagnostic de la tuberculose. Ztschr. f. Tuberkulose, 1900, Bd. 1. H. 1—2. — Dies., Ueber den Wert der Serumreaktion für die frühzeitige Diagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Woch., 1900, p. 766. — [321] Mongour & Buard, Note sur le sérodiagnostic de la tuberculose. Compt. rend. soc. de biol., 1898, p. 1142. — Dies., Note sur le sérodiagnostic de la Tuberculose pulmonaire. Ibid., 1899, p. 656. — Dies., Sur la séroreaction tuberculeuse. Journ. de Physiol. et de Path. gén., 1900, t. 2, nr. 5. — [322] E. Bendix, Zur Serodiagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 14. — [323] Rothamel, De l'agglutination du bacille de la tuberculose humaine étudiée plus spécialement chez les tuberculeux cachectiques. Thèse inaug. Bordeaux 1899. — [324] Dubard, Sur quelques propriétés nouvelles du bacille de Koch. Compt. rend. soc. de biol., 1898, p. 474. — [325] C. Fränkel, Untersuchungen über die Serodiagnose der Tuberkulose nach dem Verfahren von S. Arloing und P. Courmont. Hyg. Rundschau, 1900, Nr. 13. — [326] M. Beck & Rabinowitsch, Ueber den Wert der Courmontschen Serumreaction für die Frühdiagnose d. Tuberkulose

Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 25. — [327] EISENBERG & KELLER, Ueber die Spezifizität der Serodiagnostik der Tuberkulose. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, Nr. 7. — [328] G. CARRIÈRE, Le sérodiagnostic de la tuberculose. Compte rend. soc. de biol., 1901, p. 746. — [329] M. BECK & RABINOWITSCH, Weitere Untersuch. über den Wert der Arloing-Courmontschen Serumreaktion bei Tuberkulose, speziell bei Rindertuberkulose. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 10, S. 145. — [330] S. ARLOING & P. COURMONT, Les sérums agglutinant le Bacille d'Eberth ont ils la même action sur le Bac. de Koch.' Journ. de Physiol. et Pathol. gén., 1903. — [330a] FERRAN, Note relative aux aptitudes saprophytiques du Bac. de Koch et a ses affinités avec le bac. du typhus et le coli bac. Acad. des scienc. Barcelone, 1897. Journ. de physiol. et pathol. gén., 1903. — [331] E. ROMBERG, Zur Serumdiagnose der Tuberkulose. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 18, 19. — [332] P. RUITINGA, Over agglutinatic van tuberkelbacillen ter herkening van tuberkulose. Inaug. Dissert. de Bussy. Amsterdam 1901. — [333a] M. LOEB, The serum diagnosis of tuberculosis. Transact. of the path. Soc. Chicago, 1902. — [333b] F. ARLOING, Existe-t-il un rapport entre l'action chimiotaxique de certains sérums se rapportants à la Tuberculose et leur pouvoir agglutinant sur le bacille de Koch. Compt. rend. de la soc. de biol., 1902, 13. déc., p. 1428. — [333c] THELLUNG, Exp. Beitrag z. Agglutination der Tuberkulosebazillen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, p. 28. — [334] E. RUMPF & L. GUINARD, Ueber die Agglutination der Tuberkulosebazillen und die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 8, S. 131. — [335] A. MÖLLER & A. KAYSERLING, Ueber die diagnostische und therapeutische Verwendung des Tuberkulins. Ztschr. f. Tuberkul., 1902, Bd. 3, Hft. 4, S. 279. — [336] E. LECLAINCHE & H. VALLÉE, Ann. Pasteur, 1900, août et septembre, p. 531 et 595.

Verschiedene Kokken. — [337] BORDET, Contribution à l'étude de sér. antistreptococcique. Ann. Pasteur, 1897. — [337a] VAN DE VELDE, De la necessité d'un sérum antistreptococcique polyvalent. Arch. de méd. exp., Paris 1897. — [338] DE WAELE & SUGG, Étude sur la variole et la vaccine. Arch. intern. de pharmacod. et de ther., 1903, t. 12. — [339] MARMOREK, L'unité des streptocoques pathogènes pour l'homme. Ann. Pasteur, 1902. — [340] DENYS, Comptes rendu des travaux exécutés sur le streptocoques pyogène. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 24 (?). — [341] NEUFELD, Treten im menschl. Blute nach überstandenen Streptokokkenkrankheiten Antikörper auf. Deutsche med. Woch., 1897. — Ders., Ueber Immunität und Agglutination der Streptokokken. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 44.

[342] NICOLAS & LESIEUR, Sur l'agglutination de staphyl. aur. par le sér. des animaux vaccinés et infectés. Compt. rend. de la soc. de biol., 26. I. 1901. — [343] SILVESTRINI, Riforma med., 16. VI. 1898; Settimana med., 1898. — [344] PRÖSCHER, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 11.

[345] JÄGER, Ueber Agglutination der Meningokokken. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 45.

[346] BESANÇON & GRIFFON, Pouvoir agglutinatif du sér. dans les infections expérimentales et memoires à pneumocoques. Presse méd., 1897, p. 25. — [347] F. C. HUBER, Ueber Agglutination der Pneumokokken. Centralbl. f. inn. Med., 1902, Nr. 17. — [348] JEHLE, Wiener klin. Woch., 1903.

[349] WRIGHT & SMITH, On the application of the serum test to the differential diagnosis of Typhoid and Malta fever. The Lancet, 6 march 1897. — Ders., On the occurence of Malta fever in India. Brit. med. Journ., 10 april 1897. — [350] KRETZ, Ein Fall von Maltafieber durch Agglutination des Microc. melitensis nachträglich diagnostiziert. Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 49. — [351] DURHAM, Some observations on the microc. melit. Journ. of path. and bact., 1898, vol. 5. — [352] BRYANT, Onthe value of serum diagnosis etc. Lancet, 1903, vol. 1, p. 360. — [353] MUSSER & SAILLER, A case of Malta fever. Phil. med. Journ., 1898, p. 1408. — [353a] STRONG & MUSGRAVE, The occurence of Malta fever in Manila. Phil. med. Journ., 1899. — [354] KINGOUM, Malta fever of the Caribbian literale. Gaceta de Caracas, 15. Juli 1898. — [355] NEUSSER, Zur Klinik des Maltafiebers. 18. Kongress f. innere Med., 1900. — [356] BRUNNER, Wiener klin. Woch., 1900. — [357] ALDRIGE, Lancet, 1898, vol. 1, p. 1394. — [357a] ZAMMIT, Brit. med. Journ., 1900, vol. 1, p. 315. — [357b] FITZGERALD & EWART, Lancet, 1899. — [358] KONRICH, Untersuchungen über die Agglutination des Micrococcus melitensis. Ztschr. f. Hyg., Bd. 46, S. 261.

[359] PRAUSNITZ, Ueber den gegenwärtigen Stand der Choleradiagnose. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 43, S. 239. — [360] ACHARD & BENSAUDE, Sérodiagnostic du Cholera asiatique chez l'homme. Presse méd., 1896, p. 504. — Dies., Sérodiagnostic du Cholera. Soc. méd. des hôpit., 23. avril 1897. — [361] WALTER REED & JAMES CARROLL, Bac. X, B. icteroides and the Hog-cholera Bac. etc. Journ.

of path. V., p. 215. — [362] DAWSON, Hog Cholera. New-York med. Journ., 20. II. 1897.

Hefe. — [363] BISSÉRIE, Sérum agglutinant des levures. Soc. de biol., 23. II. 1901. — [364] SKCHIVAN, Sorts des levures dans l'organisme. Ann. Past., 1899. — [365] MALVOZ, Sur les propriétés du sérum des animaux traités par les blastomycètes. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, p. 688. — [366] HÉDON, Sérum agglutinant des levures. Soc. de biol., 9. III., 1902. — [367] A. SCHÜTZE, Zur Frage der Differenzierung einzelner Hefearten mittelst der Agglutination. Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 123. — [368] BROUHA, Sur les propr. du sérum d. cancer. au point de vue aux anticorps des levures. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30. — [369] SANFELICE, Die Antikörper des Blutserums mit Blastomyceten behandelter Tiere. Ebd., Bd. 32, S. 360.

VII. Ueber die bei der Agglutination beteiligten Substanzen.

a) Die agglutinable Substanz.

Nachdem WIDAL & SICARD[1], BORDET[2], später auch VAN DE VELDE[3] gezeigt, dass die Agglutination kein vitaler Vorgang sei, sondern dass sowohl durch Hitze abgetötete Bakterien als auch mit verschiedenen Reagentien wie Formol, Chloroform, Phenol, Sublimat, Thymol behandelte Bakterien das Phänomen ebenso zeigen, erscheinen dieselben wie eine chemische Reaktion; man wandte sich der Untersuchung der reagierenden Substanzen, zunächst der agglutinablen Substanz zu. In Anlehnung an die Untersuchungen E. BUCHNERS über Gärung durch Zymase, dem verflüssigten Anteil der Hefezellen, konstatierte zuerst R. KRAUS[4], dass in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbouillonkulturen, sowie in dem ausgepressten Preßsafte, in dem schwach alkalischen Extrakte getrockneter Cholera- und Pestkulturen Substanzen enthalten sind, welche bei Zusatz von Immunserum unter Niederschlagsbildung reagieren. NICOLLE[5], ferner E. LEWY & H. BRUNS[6], RODELLA[7] u. a., fanden, bestätigt von WINTERBERG[8], PICK[9], BRIEGER & SCHÜTZE[10], BRIEGER & MAYER[11] in vielfach modifizierten Versuchen RODET & LAGRIFOUL[12], KRAUS & JOACHIM[13], NEISSER & SHIGA, dass auf Immunisierung mit solchen keimfreien Filtraten von Typhus, Cholera, Proteus und Pyocyaneus Agglutinine entstehen, ja dass sich dieselben auf minimale Mengen entwickeln. Damit war der Nachweis agglutinogener Körper in den Kulturfiltraten gegeben und ihre koagulable Eigenschaft ließ in ihnen die koagulablen Anteile des Bakterienkörpers, die agglutinable Substanz nicht nur vermuten, sondern bei den genannten Wechselbeziehungen auch mit Berechtigung annehmen. NICOLLE[5] versuchte denn auch zunächst aus den alten Kulturflüssigkeiten die Natur des Körpers zu eruieren, welcher bei der Agglutination beteiligt ist. Er fand dieselbe in Alkohol und Aether löslich, als sehr widerstandsfähig gegen hohe Temperaturen, indem sie erst bei 115° zerstört wird, auch sehr widerstandsfähig gegen Trypsin. Im Gegensatze hierzu fand WINTERBERG die koagulable Substanz der Kulturfiltrate im Alkohol unlöslich, bewies aber gleichzeitig, dass ihre Einverleibung die Entstehung der Agglutinine im Tierkörper veranlasse. Dabei war die Substanz der Kulturfiltrate gegen Erhitzen nicht so widerstandsfähig, wie jene NICOLLES. Die weiteren Untersuchungen erklärten die Widersprüche. So fand PICK zunächst zwei Bakterien-Koaguline, das eine, als A bezeichnet, die durch Alkohol fällbare Substanz alter Typhusbouillonfiltrate, das andere, als K bezeichnet, das Kochsalzextrakt junger Typhuskulturen.

ieses wird durch Zusatz von 95proz. Alkohol nicht gefällt, giebt eine Biuretreaktion, zumeist auch keine MILLONsche Reaktion, weder ie Alkaloidreaktionen, weder Uranacetat noch Kobaltnitrat bringen ine Fällung hervor. Die Reaktion nach MOLISCH, die Schwefelbleiprobe und selbst Kochen mit verdünnter Salzsäure liefern ein negaives Resultat. Bleizucker in Ueberschuss erzeugt eine flockige Fällung; lurch Wiederlösung in schwacher Sodalösung und durch Dialyse, wobei die Substanz nur zum geringsten Teile die Membran passiert, gelang eine teilweise Reinigung. Der negative Ausfall der maßgebenden Eiweißreaktionen spricht dafür, dass diese Substanz kein Eiweißkörper im gewöhnlichen Sinne ist, weder eine Albumose noch ein Pepton, noch ein Nukleoproteïd sein kann. Anders verhält es sich mit der Substanz A, welche aus 14 Tage und länger im Brutschranke gehaltenen Typhusbouillonkulturfiltraten gewonnen wurde. Durch die gleichzeitig extrahierten Produkte des Nährbodens wies dieselbe allerlei Eiweißreaktionen auf und zwar die Biuretreaktion, die MILLONsche Reaktion, sowie Fällbarkeit mit verschiedenen Alkaloidreaktionen. Die Lösung enthielt kein durch Hitze koagulables Eiweiß, wohl aber bei $1\frac{1}{2}$ wie bei $\frac{2}{3}$ und voller Ammonsulfatsättigung aussalzbare Albumosen. Durch wiederholten Zusatz von 95proz. Alkohol zu mit Ammonsulfat gesättigtem Filtrat konnte ein Körper erhalten werden, der sich in klebrigen, schleimigen Massen absonderte, dessen wässerige Lösung keine Biuretreaktion, wohl aber leichte Reaktion nach MILLON gaben. Es ist demnach auch die Substanz A nur den weitabliegenden Eiweißspaltungsprodukten zuzurechnen. Diese Lösung, sowie die Lösung des Körpers K, erzeugt im Typhusimmunserum in kurzer Zeit einen typischen Niederschlag. Die Thatsache zweier Koaguline, die sich dem Alkohol gegenüber verschieden verhalten, erklärt die Widersprüche in den Angaben NICOLLES[5] und WINTERBERGS[8], indem letzterer alte Bouillonkulturfiltrate untersuchte, welche den in Alkohol unlöslichen Körper A enthalten, während NICOLLE aus jungen Typhus- und Colikulturen analog dem Kochsalzextrakte PICKS einen in Alkohol löslichen Körper in Händen hatte. RODET & LAGRIFOUL[12] fanden die durch Alkohol fällbaren und im Alkohol löslichen Substanzen sowohl der Bakterien als der Koaguline der Flüssigkeiten agglutinogen; über die alkoholischen Extrakte und Rückstände der Bakterienleiber liegen keine näheren Untersuchungen vor. Aus dem Umstande, dass die agglutinable Substanz durch das Fehlen der Biuretreaktion, die Alkohollöslichkeit als ein von den Eiweißkörpern weit abliegendes Derivat zu betrachten ist, schloss E. PICK, dass der größte Teil des Eiweißniederschlages bei der Reaktion vom Immunserum herstammt, dass der aktiv bei derselben beteiligte Teil die präzipitable s. agglutinable, oder präzipitogene resp. agglutinogene Substanz sei, während die sogenannte präzipitierende des Serums den passiven Teil vorstellt. Für die Präzipitation empfiehlt sich auch diese Nomenklatur; bei den Agglutininen tritt dieses Verhältnis jedoch nicht hervor; da auch durch stark verdünntes Immunserum noch immer dieselbe Menge von Bakterien agglutiniert wird, so erhält sich hier der ursprünglich gewonnene Eindruck, dass das Serum der aktive Teil bei der Reaktion wäre. Indifferent ist die Bezeichnung »agglutinogene« Substanz, welche in der Folge gleichbedeutend mit »agglutinabler« gebraucht wird. Beide Körper (A und K) konnten nach PICK 5—10 Minuten über freier Flamme gekocht werden, ohne ihre Wirksamkeit einzubüßen, ebenso verlief die Einwirkung von Alkohol und Aether selbst in

der Hitze entweder spurlos oder verminderte nur wenig ihre Wirksamkeit. Dieselbe Widerstandsfähigkeit bestand gegen Fäulnis, gegen die Verdauungsfermente Pepsin und Trypsin und selbst die Einwirkung von Säure und Alkali in der Hitze konnte die physiologische Wirkung kaum beeinflußen; 2 ccm der Lösung durch einige Minuten mit 16proz. Salzsäure über freier Flamme gekocht, die Flüssigkeit abgekühlt, mit Soda neutralisiert, ergab mit 1 ccm Typhusimmunserum einen mäßig grobflockigen Niederschlag, während dieselbe Lösung mit Choleraimmunserum versetzt klar bleibt. Ganz analog fiel der Versuch mit Kochen nach Zusatz konzentrierter Natronlauge aus.

Außer diesen beiden Koagulinen A und K, die sich also durch Alkoholfällung trennen lassen, ließ sich noch eine koagulierbare Substanz der Bakterienleiber nachweisen, indem die mit Kochsalz extrahierten abzentrifugierten Typhusagarkulturen noch immer bei Zusatz von Typhusimmunserum momentane Agglutination zeigten, selbst wenn die Extraktion zehnmal hintereinander wiederholt wurde, bis Waschflüssigkeit mit Typhusimmunserum versetzt keine Spur einer Niederschlagsbildung mehr aufwies. Es würde demnach die Agglutination der Bakterien unabhängig von der in den Kulturen enthaltenen und der durch Kochsalzlösung aus den Bakterien extrahierbaren agglutinogenen resp. agglutinablen Substanzen erfolgen. Im Widerspruche damit steht allerdings die Angabe von Malvoz[14], dass die mehrfach gewaschenen Typhusbazillen inagglutinabel werden. Der Widerspruch dürfte sich auch wieder durch die Verwendung verschieden alter Bouillonkulturen erklären, indem bereits Nicolle nachwies, dass bei Verwendung alter Bouillonkulturen allerdings die bei der Filtration an der Oberfläche der Filterkerze zurückgebliebenen Bakterienmassen durch mehrfaches Waschen inagglutinabel werden, bei jungen Kulturen ist dies nicht der Fall. Es braucht damit kein prinzipieller Unterschied zu bestehen, sondern es kommt eben in älteren Kulturen zu einem reichlicheren Zerfall der Mikroben, zu Vorgängen der Selbstverdauung, und sind daher in diesen alten Kulturen die agglutinablen Substanzen durch Waschen viel ausgiebiger zu entfernen als in jungen Kulturen.

Da die gewaschenen Typhusbazillen nach ihrer Extraktion noch momentane Agglutination mit einem Immunserum geben, so würde damit der Beweis erbracht scheinen, dass die Agglutination der Bakterien unabhängig von den in den Kulturen enthaltenen und den den Bakterien durch Kochsalzlösung zu entziehenden Koagulinen stattfinde, wenn wirklich die Möglichkeit ausgeschlossen wäre, dass nicht doch im Körper, namentlich junger Bazillen, Reste agglutinabler Substanz zurückbleiben könnten, welche Möglichkeit vielfach Analogien in den Thatsachen findet, dass das Protoplasma gewisse Stoffe festzuhalten in hohem Maße fähig ist. Carego[15] fand ein Nukleoalbumin aus Bouillonkulturen des B. coli als Träger der agglutinogenen Wirkung; die Substanz ist gleichzeitig toxisch; nach Erwärmen auf 100° verliert sich die Giftwirkung; während die agglutinogene Wirkung der unerhitzten Substanz mäßig ist, steigt dieselbe nach Erhitzen ganz erheblich; drei Injektionen von 0,0025 ccm hatten eine Agglutinationskraft von 1 : 800 zur Folge. Die Pickschen Körper sind von dieser Substanz zweifellos verschieden.

Als agglutinogen erwiesen sich ferner die von Brieger & Schütze und Mayer[11] hergestellten Präparate, von denen uns namentlich letzteres interessiert, da es nach der Angabe der Autoren nur agglutinogen, nicht aber präzipitogen wirkte.

Bakterien (Typhusbazillen)-Salzgemisch (konz. alkal. Ammonsulfat) bleibt durch mehrere Wochen (8—10) bei 37° C stehen; Filtrieren durch ein gehärtetes Filter; der Bakterienniederschlag wird in 20—30 ccm destillierten Wassers mit höchst verdünnter Sodalösung aufgenommen, Schütteln durch 2 bis 3 Stunden, Digerieren im Brutschrank durch 3 Tage bis vollständige Autolyse eingetreten; hernach Zentrifugieren und Absetzen der Bakterientrümmer; Sterilisieren durch Chloroformdämpfe; die Substanz war ungiftig, in hohem Maße agglutinogen; das Serum war in Verdünnung 1:25000 wirksam; präzipitierte nicht.

Kraus & Joachim[13] fanden bei Wiederholung des Versuches, dass das Serum allerdings durch die Lösung des Brieger-Mayerschen Körpers nicht präzipitiert wurde, wohl aber dass der Zusatz von Kochsalzextrakten junger Agarkulturen, von Bouillonfiltraten wechselnde Niederschläge in demselben enstehen ließ. Zur Vollständigkeit sei dann noch eingeführt, dass unter den Pickschen Körpern einer, der sich durch den Mangel der Biuretreaktion, Fehlen der Millonschen Reaktion, durch die Alkohollöslichkeit als ein vom ursprünglichen Bakterienkörper weit entferntes Derivat erwies, nicht mehr agglutinogen noch präzipitogen erwies, wohl aber selbst von empfindlichem Typhusserum noch präzipitiert wurde; analog verhielt sich auch ein Trypsinverdauungsprodukt von Typhusbazillen.

Sind somit durch chemische Methoden verschiedene agglutinable und agglutinogene Körper zu gewinnen, so ist es auch durch physikalische Eingriffe möglich, Verschiedenheiten in den Substanzen nachzuweisen. So fand Joos[16] bei Typhusbazillen thermolabile, bei 62° C zerstörbare Substanzen, welche in den frischen Typhusbazillen enthalten sind, das α-Agglutinogen und eine thermostabile, das β-Agglutinogen, welches nur in geringer Menge sich in den erwärmten Bazillen vorfindet. Diese beiden Substanzen geben nach Joos Veranlassung zur Bildung zweier, in derselben Weise verschiedener Agglutinine, wovon weiter unten die Rede sein soll. Nach Untersuchungen von Kraus & Joachim bestehen auch bezüglich der in den Bouillonfiltraten und Kochsalzextrakten enthaltenen Koaguline solche Unterschiede im Verhalten gegenüber höherer Temperatur, indem die präzipitable Substanz der Bouillonfiltrate bei Erwärmen auf 62° thermostabil ist, während die Kochsalzextrakte dieser Temperatur nicht widerstehen.

Pick fand die Bakterienkoaguline und Kochsalzauszüge sehr widerstandsfähig gegen hohe Temperaturen, seine Substanzen vertrugen Siedehitze selbst bei Säurezusatz. Ueberlegt man nun, dass die Differenzen zwischen beiden Angaben sich damit erklären, dass Kraus & Joachim noch eiweißhältige Präparate in Händen hatten, während Pick ein bis zum Fehlen der Biuretreaktion eiweißfreies Präparat prüft, so sehen wir, dass entsprechend der Art des Gesamtmoleküls gewisse Eigenschaften wechseln können, wenn auch die reagierende spezifische Gruppe dieselbe ist. Damit dürfte es auch zusammenhängen, dass die Fällbarkeit durch Alkohol, welche die beiden Pickschen Bakterienkoaguline unterscheidet, bei den von Kraus & Joachim beobachteten Modifikationen der präzipitablen Substanz in Bezug auf das Verhalten gegenüber höheren Temperaturen keine Unterscheidung zuließ, indem sie sowohl alkoholfällbare als alkohollösliche Bouillonfiltrate resp. Kochsalzauszüge bald thermostabil bald thermolabil fanden.

Kraus & v. Pirquet[93] fanden weiter, dass das thermolabile Agglu-

tinogen α bei der Temperatur von 62° nicht vollständig zerstört wird, sondern noch die Fähigkeit behält, sich mit Agglutinin zu verbinden aber ohne Niederschlagbildung. EISENBERG & VOLK[17] unterschieden ebenfalls in der agglutinablen Substanz einen thermolabilen Anteil, der bei 65° C. zerstört wird und einen thermostabilen, der bei Typhusbazillen Erhitzen bis 165° erträgt; diesem thermostabilen Anteil kommt die Fähigkeit zu, die spezifische Bindung mit den Agglutininen einzugehen, während der thermolabile Anteil als der Träger der spezifischen Wirkung, der Haufenbildung, zu betrachten ist. Trotzdem die auf 65° erhitzten Bazillen nicht mehr agglutinabel sind, so sind sie doch imstande, wie die noch zu besprechenden Absorptionsverhältnisse zeigen, Agglutinine des Serums aufzunehmen. Dieselbe Aenderung erfährt die Bakteriensubstanz auch durch Behandlung mit Säuren; mit Säure behandelte Typhusbazillen sind dauernd inagglutinabel.

Wir hätten demnach bezüglich der Konstitution der agglutinablen Substanz zwei Eigenschaften zu unterscheiden, die man sich als von gewissen Gruppen abhängend vorstellen kann. Die bindende, welche die Verbindung mit dem Agglutinin eingeht und eine koagulable, fällbare, an deren Vorhandensein der Eintritt des sichtbaren Agglutinationsphänomens gebunden ist; Erhitzen auf 65° C, Säuren schädigen, zerstören die koagulable Gruppe bei Typhus; die agglutinable Substanz der Choleravibrionen zeigt nach EISENBERG & VOLK diese Empfindlichkeit gegen Erhitzen nicht; Choleravibrionen büßen selbst nach Erhitzen auf 165—170° C durch $^1/_2$ Stunde wenig an ihrer Agglutinabilität ein. Sehr wichtig ist mir die von KIRSTEIN[18] erhobene Thatsache, dass gewisse Lebens- und Wachstumsbedingungen die funktionell bei der Agglutination wirksame, fällbare Gruppe verändern können; er zeigte dies an der Varietät des B. prodigiosus, welche bei 37° C farblos wächst; dieselbe wird von einem mit dem gewöhnlich roten B. prodigiosus hergestellten Serum nicht oder nur in sehr geringen Verdünnungen agglutiniert, hat aber dasselbe Bindungsvermögen.

WASSERMANN[19] und auch KIRSTEIN haben den weiteren Beweis für die Intaktheit der bindenden Gruppe dadurch erbracht, dass ersterer mit Säuretyphusbazillen, letzterer mit der bei 37° C farblos wachsenden Prodigiosuskultur ein Serum herstellte, welches Typhusbazillen resp. rote Prodigiosuskultur und die bei Zimmertemperatur weiß wachsende in normaler Weise agglutinierte. Wir hätten also hiermit Bazillen mit agglutinogener Substanz, die selbst nicht agglutinabel ist, eine vollkommene Analogie zu den thermolabilen agglutinogenen Substanzen des Kulturfiltrates und der Extrakte sowie der künstlich hergestellten Präparate, welche selbst nicht koagulable aber agglutinogene und präzipitogene Wirkung besitzen, deren Agglutinin auf die intakte agglutinable Substanz auch normal einwirkt.

Es darf demnach nicht wundern, dass die Beschaffenheit der agglutinablen Substanz auch von Einfluss auf das Reaktionsprodukt, das Agglutinin, ist; wie JOOS gezeigt hat, besitzt ein mit auf 62° C erwärmten Typhusbazillen hergestelltes Immunserum eine umfänglichere Agglutinationskraft als das mit nicht erwärmten Bazillen hergestellte; dieselbe Erfahrung ist auch an anderen Kulturen gemacht worden; so empfehlen z. B. KOLLE & GOTSCHLICH[20] erwärmte Cholerakulturen zur raschen Gewinnung eines hochagglutinierenden Serums; es erklären sich damit auch die wechselnden Eigenschaften mancher Immunsera desselben Mikroorganismus. Berücksichtigen wir ferner noch die durch biologische

Bedingungen zustande kommenden Verschiedenheiten der agglutinogenen Substanz, so wird dadurch die Verschiedenheit allfälliger Nebenagglutinine, ihre Menge und Höhe erklärlich. Auf die sonstigen Eigenschatten der agglutinogenen Substanz, die nach ihrem Verhalten zum Agglutinin noch bestehen dürften, wurde bereits hingewiesen (Abschnitt VI).

Da die agglutinable Substanz semipermeable Membranen passiert, so können in die Bauchhöhe versetzte Kollodiumsäckchen mit Bakterienkulturen im betreffenden Tiere zur Agglutininbildung führen. Rodet & Lagrifoul[12] nehmen sogar an, dass die agglutinogene Substanz kein fixer Bestandteil des Bakterienkörpers sei, allerdings die Elemente, welche sie erzeugen, imprägnieren, aber in die Umgebung übertreten »par un acte de la vie« und nicht als Phänomen kadaverösen Zerfalles.

Ob die agglutinable Substanz im Bakterienkörper gleichmäßig verteilt ist oder ob selbe nur in den Hüllen oder den Außenschichten sich findet, war frühzeitg Gegenstand von Erörterungen und Untersuchungen. Veränderungen an den Außenschichten supponierte Gruber als ursächliche für das Zustandekommen der Erscheinung. Ein Teil der Untersuchungen bezieht sich auf den oben bereits citierten Versuch Malvoz', nach welchem gewaschene Typhusbazillen des Filterrückstandes inagglutinable sind. Wenn auch die Interpretation Dieneurs[21], dass diese Erscheinung auf die Zerstörung der Cilien zu beziehen sei, als nicht richtig erkannt worden ist (Agglutination bewegungsloser Bakterien), so wäre es immerhin möglich, dass Substanzen der Bakterienhülle die Agglutinablität bedingen. Harrison[22] ging von der Vorstellung aus, dass die agglutinable Substanz nur in den äußeren Schichten der Mikroben enthalten sei und versucht eine solche Modifikation der Bakterien herbeizuführen, bei welcher namentlich diese äußeren Schichten zerstört würden; er fand ein Mittel in der Einwirkung der Pyocyanase. Er mischte solche aus alten Bouillonkulturen 24 Stunden alten Typhuskulturen zu, die nach 17stündiger Einwirkung durch Berkefeldfilter filtriert wurden. Mikroskopisch erscheinen die Typhusbazillen schmäler als normal, das Filtrat giebt in zwei Stunden ein reichliches Sediment. Wenn die Pyocyaneusbazillen zweimal gewaschen wurden, unter Thymolzusatz sechs Stunden geschüttelt und neuerdings in sterilem Wasser gewaschen waren, so wurden sie in einem Versuche bei dreimaligem Waschen inagglutinabel gefunden, während bei dem ersten Versuche sie bei einem sehr starken Serum (1:40000) nur mehr in der Verdünnung 1:1000 agglutinabel waren. Harrison schließt aus dem Ausgange dieses Versuches, dass die agglutinable Substanz den äußeren Schichten des Bakterium angehöre und beurteilt daraufhin die Theorien über den Vorgang selbst. Nachprüfungen des Versuches liegen bisher nicht vor; immerhin wäre es möglich, dass die agglutinable Substanz eine solche Verteilung im Bakterienkörper besitzt, dass selbe bei der Behandlung mit Pyocyanase vollständig zur Zerstörung kam, ohne dass die Körper gänzlich zerfielen. In unserem Institute konnten einstweilen Harrisons Angaben nicht bestätigt werden; trotz mehrfachem Waschen und in Uebereinstimmung damit, dass die Typhusbazillen im gefärbten Präparate schmäler und körnig aussahen, und alle Zeichen der Plasmolyse boten, trat immer noch Agglutination ein. Ungefärbt erschienen die Bazillen gegenüber anderen nicht verändert und Versuche, selbe in Tropfen zu färben, ließen noch die Hüllen erkennen; möglicherweise war die Pyocyanase nicht kräftig genug.

Ueber die Bedeutung der Bakterienhüllen bei der Agglutination und zwar auch in der Beziehung, dass dieselben die physiologisch wirksame Substanz enthalten, liegen noch Versuche in anderer Richtung von DEFALLE[23] vor. Derselbe untersuchte einerseits geißeltragende Bakterien und andererseits solche mit Kapseln. In Uebereinstimmung mit bekannten Thatsachen fand er die beste agglutinogene Wirkung bei den reichgegeißelten Typhusbazillen gegenüber den geißellosen und wenig beweglichen Milzbrandbazillen. Nach einer Injektion zeigte das Serum bei ersteren Agglutinationen in der Verdünnung 1:70, bei letzteren nur 1:15. Beim Immunisieren mit Bacillus capsulatus HERLA erlangte das Serum bei Hunden Wirksamkeit bei Verdünnung 1:170 und kam nach fortgesetzten Injektionen auf die Stärke 1:200, während vom Friedländer-Bacillus das Immunserum 1:1 den homologen Stamm agglutinierte, in beträchtlicher Verdünnung aber den Bacillus Herla, ohne dass jedoch dieses Serum den FRIEDLÄNDERschen Bacillus beeinflusste. DEFALLE sieht in diesen beiden Mikroben, von denen der eine in der Kultur enorme Schleimkapseln zeigt (Bac. Herla), während der andere so gut wie frei von eigentlichen Schleimhüllen ist, ein Beispiel für die große Bedeutung für das verschiedene Verhalten der Schleimkapseln. Jedenfalls ist hierbei bemerkenswert die agglutinogene Wirkung des FRIEDLÄNDERschen Bacillus, ohne dass er selbst agglutinabel ist. Dass DEFALLE mit seiner sozusagen naiven Vorstellung über die Bedeutung der Geißel nicht im Rechte ist, zeigt einfach das Verhalten des Choleravibrio, der eine Geißel trägt und im hohen Maße agglutinabel ist, ebenso wie das stark begeißelte Bacterium coli, bei dem man bekanntermaßen große individuelle Variationen findet. DEFALLE bringt aber ein anscheinend sehr beweisendes Beispiel für seine Annahme in der Immunisierung mit Bacillus mycoides und einer Varietät desselben, welche wenig beweglich, cilienarm ist und durch Kultur auf festen Nährböden aus reinem Sporenmaterial erhalten wurde. Die durch die Injektion der beiden Rassen gewonnenen Sera verhalten sich sehr verschieden. Während das Serum des Meerschweinchens immunisiert mit der reichbegeißelten Form nach zwei Injektionen jede Varietät agglutiniert, reagiert das Serum des anderen Tieres auf die modifizierte geißelarme Rasse im geringen Grade, mehr auf den geißeltragenden Bacillus. Es wäre somit die modifizierte Varietät weniger agglutinogen und gleichzeitig weniger agglutinabel, so dass das an sich schwache Serum noch immer die geißeltragende Form besser agglutiniert.

SMITH & REAGH[24] glauben dem Bakterienkörper und den Geißeln verschiedene agglutinable Substanz, dementsprechend verschiedene Agglutinine zusprechen zu können; sie untersuchten den beweglichen Bacillus der Hogcholera und einen unbeweglichen, welchen sie identifizieren; das Serum des ersteren ist viel kräftiger als das des letzteren, verliert durch Absorption mit letzterem (Körpersubstanz) nichts an seiner Wirksamkeit für den beweglichen. Allem Anscheine handelt es sich um Partialagglutinine bei zwei nicht identischen Bazillen.

Dass gewissen Eigenschaften und Modifikationen der Hüllen eine Bedeutung zukommt, zeigt recht instruktiv DEFALLES Versuch mit Hefen und mit Sporen. Hefezellen, die eine sehr widerstandsfähige Hülle besitzen, liefern nach drei Monaten dauernder Autolyse unter Chloroform ein agglutinierendes Serum in der Verdünnung 1:80, während sonst

Hefeserum kaum in Verdünnungen über 1 : 1 wirksam ist. Dieselbe Förderung der agglutinogenen Wirkung hat Erwärmen der Hefe auf 115° zur Folge. Ebenso verhalten sich Sporen. Werden die zur Immunisierung verwendeten Sporen auf 115° erwärmt, so liefern sie auch im Gegensatze zu unveränderten Sporen ein viel stärker wirksames Serum. Gerade umgekehrt verhält es sich mit auf 115° erwärmten Bazillen als Immunisierungsmaterial; da gewinnt man entweder gar kein oder nur wenig agglutinierendes Serum. Die Versuche würden sich so erklären, dass bei den mit widerstandsfähigen Hüllen versehenen Sporen und Hefen die Erhitzung die Resorption der agglutinogenen Substanz fördert und daher reichlichere Agglutininbildung zustande kommt, während die starke Erhitzung der gewöhnlichen Bakterien eine Zerstörung oder solche Schädigung der agglutinogenen Substanz herbeiführt, dass die Agglutininbildung nur im geringen Grade zustande kommt. Aus diesen Versuchen geht aber nicht hervor, dass die wirksame Substanz gerade in den Hüllen gelegen wäre, wohl aber, dass die Beschaffenheit der Hüllen von nicht unwesentlicher Bedeutung ist, indem dieselbe das eine Mal — unerhitzte Sporen und Hefen — die Resorption der Körpersubstanz behindert, das andere Mal durch Erhitzen die Hülle durchlässiger wird und dadurch die Resorption der wirksamen Stoffe gefördert ist. Von der Sporenfärbungsmethode her wissen wir, dass die Sporenmembran sehr resistent und nicht durchlässig ist, dass diese Resistenz jedoch durch Erhitzen aufgehoben wird.

b) Die agglutinierende Substanz (das Agglutinin).

Soweit unsere bisherigen Kenntnisse reichen ist die agglutinierende Substanz des Serums eiweißartiger Natur. Die Anschauung Emmerich & Löws[25], dass die Agglutinine fermentartige Produkte der Bakterien seien, wurde bereits erwähnt, ebenso auch die von Malvoz[25] ausgesprochene Vermutung, dass dieselben (z. B. das Typhusagglutinin), ein im Stoffwechsel des Kranken entstandener Azokörper sei; die Agglutination durch chemische Substanzen ist unendlich schwer vereinbar mit der Spezifizität des Agglutinins, unter deren Berücksichtigung Gruber & Durham angenommen hatten, dass die wirksamen Substanzen des Serums von den Bakterien abstammen; wie oben angeführt, erlaubt die Vorstellung Ehrlichs ein analoges Entstehen der Agglutinine anzunehmen wie anderer Antikörper. Widal & Sicard[2] nahmen bereits an, dass die Agglutinine mit den Eiweißkörpern des Blutserums in Beziehung stehen und erkannten gewisse Beziehungen zu den Globulinen, indem alle Reagentien, welche die Globuline ausfällen, auch die Agglutinine fällen. Quantitative Differenzen im Eiweiß- resp. Globulinbestande der agglutinierenden Immunsera sind jedoch nicht nachgewiesen; Joachim[26] fand die Gesamteiweißmenge seines Diphtherieantitoxin-Pferdeserums nicht verändert, trotzdem das Euglobulin während der Immunisierung ums doppelte zugenommen hatte. Damit mag es auch zusammenhängen, dass Beljaeff[27] die physikalischen Konstanten der agglutinierenden resp. spezifische Phänomene erzeugenden Sera in denselben Grenzen schwanken sah wie de norma, so dass der Gehalt an Agglutininen auch unabhängig von der Gefrierpunktserniedrigung, dem spezifischen Gewichte und dem Brechungsexponenten sowie vom Alkalitätsgrade erscheint. Auch Winterberg konstatierte, dass das Typhusagglutinin ein den Globulinen ähnliches Verhalten zeigt.

Es wird durch Magnesiumsulfat und Ammoniumsulfat vollständig, durch Natriumsulfat fast vollständig, durch Natriumacetat, Kaliumnitrat unvollständig gefällt, während Natriumchlorid und Kaliumchlorat nur geringe Fällung erzeugen. Die Agglutinine sind nicht dialysierbar (WIDAL, ACHARD & BENSAUDE[28], WINTERBERG, PICK). Selbst durch Monate fortgesetzte Dialyse ergiebt nicht mehr als ein Verlust von ca. 10 %. Aus dem Dialysat sind sie durch Salzfällung zu gewinnen, sind durch Kalk, Bleizucker und Kalialaun nicht fällbar, und erscheinen gegen die Einwirkung von Säuren und Alkalien etwas empfindlicher als im Vollblute.

PICK fand bei seinen Untersuchungen, in welcher Fraktion der Globuline das Agglutinin enthalten sei, dass das Typhusagglutinin beim Pferde im Pseudoglobulin enthalten sei, während bei Ziegen, Kaninchen und Meerschweinchen ausschließlich das Euglobulin sich als der Träger der wirksamen Substanz erwies. Das Choleraagglutinin fand sich auch beim Pferde in einem bemerkenswerten Gegensatze zum Typhusagglutinin nahezu vollständig im Euglobulin, während das Pseudoglobulin nur der Fällung entgangene Reste oder gar keines enthielt. Analog fand RODHAIN[29] die wirksamen Substanzen des Antistreptokokkenserums vom Pferde, auch das Agglutinin, im Euglobulin. Bei der Ziege fand sich das Choleraagglutinin ebenso im Euglobulin wie das Typhusagglutinin. Auch in Gemengen von Typhus und Choleraimmunpferdeserum oder von Typhusimmunpferdeserum und Choleraimmunziegenserum bewahrten die beiden Agglutinine ihre selbständigen Fällungsgrenzen; jede Substanz verhielt sich so, wie im betreffenden Serum allein. Die Unterschiede, welche die agglutinierenden Substanzen in ihrem Aussalzungsvermögen zeigen, lassen demnach nicht die Annahme zu, dass eine chemische Verschiedenheit im wirksamen Bestandteile vorliege, denn die Wirkung des Pferdeagglutinins und des Ziegenagglutinins auf Typhusbazillen ist immer dieselbe. Wohl aber berechtigt dieses Verhalten zur Annahme, dass die nicht spezifisch wirksamen Anteile verschieden sind.

Dieser markante chemische Unterschied zwischen dem Typhusagglutinin des Pferdes und demselben Agglutinin bei anderen Thieren und anderen Agglutininen bei demselben Tiere sei als eine interessante, wenn auch seltene Erscheinung besonders hervorgehoben; sie mag als extreme Differenz für die zweifellos bestehende Thatsache gelten, dass dieselben Agglutinine bei verschiedenen Tieren biologische, chemisch nicht eruierbare Unterschiede zeigen, ja dass beim selben Tier die Agglutinine ein und derselben spezifisch reagierenden Mikroben Verschiedenheiten zeigen; so sei hier an die Beobachtungen WASSERMANNS[19], LIPSCHÜTZ[30] von der biologischen Verschiedenheit des Typhusagglutinins bei verschiedenen Tieren erinnert. Ein beredtes Beispiel ist ferner die Beobachtung WALKERS[31], der bei Immunisierung mit verschiedenen Typhusstämmen am selben Tiere ebensoviele Agglutinationskurven nachweisen konnte, als Typhusvarietäten zur Immunisierung verwendet worden waren; hier haben allerdings die außerordentlich schwankenden Eigenschaften der agglutinablen Substanz ebenso Bedeutung. Bei der großen Variabilität der Bakterienkörper-Substanzen, wie solche durch die chemischen Analysen bekannt sind (vergl. GOTSCHLICH, d. Handb. I. Bd.), erscheinen noch feinere Variationen ganz natürlich, die bei der agglutinogenen Wirkung im Tierkörper sich sozusagen widerspiegeln werden.

Das durch wiederholte Salzfällung gereinigte, eiweißarme Typhusimmunpseudoglobulin erwies sich nach PICK gegen Erhitzen viel wider

standsfähiger, indem Temperaturen von 80—90° C ohne wesentliche Schädigung ertragen wurden, auch kurzes Kochen, sobald nur die Koagulation der Eiweißkörper (durch Zusatz von Harnstoff) verhindert wurde, während bei eintretender Koagulation der Pseudoglobulinlösung beim Erwärmen auf 75° bereits die feinflockigen Gerinnsel selbst bei sofortiger Lösung kein Agglutinin mehr enthielten; in Uebereinstimmung steht die Eigenschaft der Mischagglutinine, welche Temperaturen von 80° C vertragen (bei Proteus, RODELLA[7], 75 für Typhus, WIDAL & SICARD[27]) Das Choleraagglutinin des Euglobulins vom Pferde erwies sich viel empfindlicher, indem es Temperaturen von über 65° C nicht vertrug und die Zerstörung des Agglutinins bereits vor Koagulation des Euglobulin eintrat. Auch für andere Agglutinine, allerdings des Vollserums, ist eine größere Empfindlichkeit gegenüber höheren Temperaturen beobachtet worden; so wird das Tuberkuloseagglutinin (THELLUNG[32], ROMBERG[33]), das Agglutinin des Pestserums (KOLLE) bei 56° C zerstört.

PICK versuchte das Agglutinin des Pseudoglobulins durch wiederholte Ammonsulfatfällung und durch Alkohol möglichst zu reinigen; es erwies sich noch immer als Eiweißkörper.

Bei etwa 60 % Alkoholgehalt fällt fast das gesamte Agglutinin aus. Der rasch filtrierte Niederschlag von 40 ccm Pseudoglobulin in 90 ccm Wasser mit wenigen Tropfen Sodalösung gelöst gab eine Lösung, die (mit Rücksicht auf die Verdünnung) nur mehr $^1/_8$ der ursprünglichen agglutinierenden Kraft enthielt (1 : 500 gegenüber 1 : 8000). Die Lösung enthielt nur Spuren koagulierbaren Eiweißes, gab schwache Biuretreaktion, deutliche MILLONsche Reaktion, keine Reaktion nach MOLISCH, keine Schwefelbleiprobe und war ohne Verlust durch Thonzellen zu filtrieren.

Den Verdauungsfermenten Pepsin, Trypsin und Papayotin widersteht das Agglutinin bei 24stündiger Einwirkung (WINTERBERG), während durch eine längere Trypsinverdauung (PICK) dieselbe bedeutend abnimmt, durch fünftägige Trypsineinwirkung vollständig vernichtet wird. Durch die Kultur verschiedener (nicht homologer) Bakterien, auch während längerer Zeit (durch 14 Tage, WINTERBERG), wurde das Agglutinin nicht wesentlich vermindert.

ASAKAWA[34] hält das Agglutinin für nichts anderes als modifiziertes Globulin und schlägt daher die Bezeichnung »Agglutinoglobulin« vor; er stützt seine Ansicht darauf, dass beim Filtrieren eines Gemenges von Typhusserumglobulin (durch Dialyse gewonnen) und einer Typhusbazillenaufschwemmung durch Papierfilter im Filtrat nicht nur das Agglutinin, sondern auch das Globulin fast vollständig verschwinde, ferner auf die Vernichtung des Agglutinationsvermögens bei Temperaturen, welche das Globulin koagulieren (75—80° C).

Diese Angaben ASAKAWAS sind, abgesehen davon, daß er auf die verschiedenen Globulinfraktionen keine Rücksicht genommen hat, a priori durch die großen quantitativen Differenzen zwischen Agglutinin und Globulin nicht als stichhaltig zu betrachten und erscheinen durch die Beobachtungen PICKS, auf welche er keine Beziehung genommen hat, bereits widerlegt. Die Menge des an der Agglutination beteiligten Serumglobulins ist eine so geringe, dass sie in keinem Verhältnis zum Gehalte des Serums an Gesamtglobulin steht.

ALEXIS WERNER & S. ISMAILOVA[35] fanden im agglutinierenden Serum einen größeren Eisengehalt als im Normalserum.

Ein Präparat, welches durch Erhitzen eines Gemenges von glycerinphosphorsaurem Eisen (oder irgend eines Ferrosalzes) mit glycerinphosphorsaurem Natron gewonnen war, gab in einer Lösung von 1 : 10000 spezifische Agglutination für Typhusbazillen, agglutinierte jedoch die durch Formol abgetöteten Typhusbazillen nicht, wohl aber wenn einige Tropfen filtrierter Typhusbouillon zugesetzt wurden. Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass für die Agglutination zwei Substanzen notwendig wären, ein bestimmtes Eisenpräparat und ein lösliches Bakterienprodukt. Diese Annahme wird bereits durch die eine Thatsache hinfällig, dass mehrfach gewaschene Typhusbazillen, denen keine Spur von Kulturflüssigkeit anhaftet, in typischer Weise agglutiniert werden.

Es besteht kein Zweifel, dass es sich bei obigem Eisenpräparate um eine künstliche Agglutination handelt, aus der großen Gruppe der eiweißfällenden Körper, die wie ferrocyanwasserstoffsaures Natron und viele andere Körper, gewisse Farbstoffe, die Eigenschaft haben Bakteriensuspensionen zu fällen.

Wichtig ist die von Joos[16] konstatierte Thatsache, dass das Agglutinin (Typhus-) nicht als eine einheitliche Substanz zu betrachten ist, sondern dass sich aus dem Verhalten gegen höhere Temperatur und die ebenfalls durch die Resistenz gegen höhere Temperatur sich differenzierende Anteile der agglutinablen Substanz zwei Modifikationen ergeben, ein Agglutinin, welches bei 62° C nicht verändert wird und selbst bei ziemlich lange dauernder Erwärmung ($1\frac{1}{2}$ Stunden) auf 65° keine Veränderung erfährt, und ein zweites, das bei 60—62° C modifiziert wird; das erstere, thermostabil, hat seine Beziehung zur agglutinogenen Substanz α, welche bei 60—62° C zerstört wird, das andere, β-Agglutinin zum thermostabilen β-Agglutinogen; je nach dem Vorhandensein der beiden Agglutinine ergiebt sich die Reaktionsfähigkeit auf erwärmte Bakterien sowohl als auch ein wechselndes Verhalten, wenn das Serum auf 60—62° C erwärmt wird. Die widersprechenden Angaben, dass ein auf 60° C erhitztes Serum in seiner Wirksamkeit gleich geblieben oder modifiziert worden ist, finden dadurch ebenso ihre Erklärung, wie die verschiedenen Angaben über die Agglutination von auf 60—62° C erwärmten Bakterien durch dieselben Variationen der agglutinablen Substanz. Das β-Agglutinin wird beim Erwärmen auf 63° C unwirksam, aber nicht zerstört, es wird noch von den Typhusbazillen aufgenommen, dieselben werden aber nicht agglutiniert, sie verlieren sogar die Fähigkeit von einem frischen Serum agglutiniert zu werden. Dieselbe Modifikation haben Eisenberg[17] & Volk bereits früher bei Seris beobachtet, welche längere Zeit gestanden hatten (über Jahr und Tag), ferner bei Erwärmen auf 60° C (eine Stunde) bis 75° C, bei Einwirkung von Säuren und Alkalien und teilweise auch bei Formol- oder Harnstoffzusatz.

Der Zusatz von Laugen und Säuren hat ein vollständiges Verschwinden der Agglutininwirkung zur Folge. Bei geringem Säureüberschuss kann durch Neutralisation mit Natronlauge die Agglutinationskraft teilweise wiederhergestellt werden. Wie aber Eisenberg & Volk und Wassermann[19] gezeigt haben, zerstört Säure und Alkali das Agglutinationsvermögen nicht vollständig, wohl aber nimmt der Agglutinationswert um die Hälfte ab und tritt eine andere bemerkenswerte Erscheinung auf. Solche Sera verlieren die Fähigkeit, in starker Konzentration zu reagieren und erscheint auch in höheren Verdünnungen die Agglutination unvollständig.

So ergab ein Typhusimmunpferdeserum vom Titer 1 : 45000 bei Zusatz von $^1/_4$ Normalsalzsäure folgendes Verhalten nach 24 Stunden:

Verdünnung $^1/_{10}$	k. A.*)
$^1/_{100}$	g. Sp. v. A.
$^1/_{1000}$	v. A.
$^1/_{5000}$	f. v. A.
$^1/_{10000}$—$^1/_{20000}$	unv. A.

darüber hinaus abnehmende Spuren von Agglutination.

Es tritt eine Art Hemmung der Agglutination in den konzentrierteren Verdünnungen ein, unter gleichzeitiger Abnahme der Höhe der Agglutination. Bei Zusatz verschieden dichter Bakterienaufschwemmungen zur selben Verdünnung eines Säureserums, z. B. 1 : 100, ergibt sich eine ähnliche Erscheinung, indem dünne Aufschwemmungen gar nicht agglutiniert werden, dichtere nur unvollkommen; bei noch stärkerer Verdünnung (1 : 400) findet bei einer Aufschwemmung von einer gewissen Dichte (in den Versuchen von E. & V. »einfachen«) eine Agglutination statt, die bei dünneren Aufschwemmungen successive schwindet. Säureserum 1/400 nach 24 Stunden:

1 f.	Aufschw.	v. A.*)	$^1/_6$ f.	Aufschw.	k. A.
$^1/_2$ f.	»	f. v. A.	$^1/_8$ f.	»	k. A.
$^1/_4$ f.	»	Sp. A.			

Die Erscheinung geht parallel mit der bereits angeführten Thatsache, dass Typhusbazillen, die mit einem solchen Serum in Berührung gestanden, dabei nicht agglutiniert wurden, auch die Fähigkeit verloren haben durch unverändertes Serum agglutiniert zu werden. Letztere Erscheinung führt auch zur Erklärung des Vorganges der mangelhaften Wirkung eines solchen Serums; mit der Annahme einer derartigen Modifikation des Agglutinins, dass dasselbe wohl noch an das Bakterium herantritt, die Rezeptoren des Bakteriums besetzt, aber dabei keine Agglutination hervorruft, erklärt sich die Erscheinung; es ist, wenn man sich die Konstitution des Agglutinins mit einer haptophoren und einer funktionellen Gruppe vorstellt, erstere intakt geblieben, letztere verändert. In Analogie mit Modifikationen ähnlicher Art beim Toxinkomplement: Ambozeptor u.s.w. bezeichnet man dasselbe als »Agglutinoïd«; man könnte somit am Agglutinin eine resistentere, die spezifische Bindung besorgende haptophore und eine labilere funktionelle, agglutinophore (EISENBERG & VOLK, A. WASSERMANN) Gruppe unterscheiden; prinzipiell folgt daraus, dass die Bindung der Substanzen das wesentliche an der Agglutination vorstellt. KOLLE[20] meint, dass es sich um eine Dissoziation der Substanzen handle. Da, wie wir noch zu erörtern haben, die Agglutination in zwei Phasen verläuft, die zweite allem Anschein nach physikalischen Gesetzen folgt, so wäre es möglich, dass der Verlust der Agglutination mit den Veränderungen kolloïdaler Flüssigkeiten zusammenhängt, die man an solchen, auch anorganischer Natur, bezüglich ihrer Koagulierbarkeit kennt (vergl. Abschnitt IX). Geht mit der Modifikation nun eine Steigerung der Affinität zur agglutinierbaren Substanz, so verbindet sich das Agglutinoïd rascher mit der agglutinablen Substanz, die nun nicht mehr vom intakten

*) v. A. = vollkommene Agglutination, k. A. = keine Agglutination, f. v. A. = fast vollkommene Agglutination, Sp. A. = Spuren von Agglutination.

Agglutinin besetzt werden kann — so bleibt die Agglutination aus — Hemmungszone; ist das Agglutinoïd, welches in diesem Falle als Proagglutinoïd zu bezeichnen ist, in geringerer Menge vorhanden, so wird dasselbe bei stärkerer Verdünnung des Serums so verdünnt, dass es nicht mehr nennenswert in Erscheinung treten kann, und nun tritt komplette Agglutination ein; wie bei der stärkeren Serumkonzentration eine Hemmung zustande kommt, so ist es auch bei sehr dünnen Aufschwemmungen: die geringe Menge von agglutinabler Substanz wird sofort von dem Proagglutinoïd besetzt und der Einwirkung des nicht modifizierten Agglutinins entzogen. Dabei zeigt sich, dass die Hemmungszone an Umfang zunimmt, je größer gleichzeitig die Abnahme des Agglutinationswertes geworden ist.

Ein auf 70° erwärmtes Typhusagglutinin vom ursprünglichem Titer 1 : 45000 ergab bei 1 : 100 gar keine, bei 1 : 500 unvollständige, bei 1 : 10000 und 1 : 5000 Spuren, und bei 1 : 10000 gar keine Agglutination.

Solches modifiziertes Agglutinin kann aber auch bestehen, ohne dass eine Steigerung der Affinität gleichzeitig damit verbunden wäre, sondern beide Substanzen die gleiche Avidität besitzen (Synagglutinoïd); in einem solchen Falle wird kaum jemals vollkommene Agglutination bestehen, da immer ein Teil der Bakterien sich mit dem Agglutinoïd verbindet, daher immer unagglutinierbare neben agglutinierten sich finden; es wird auch keine deutliche Hemmungszone auftreten, sondern eine innerhalb einer weiten Zone verbreitete unvollständige Agglutination. A. Wassermann, der eine derartige Erscheinung bei einem alten (1 J.) mit Karbol konservierten Choleraserum beobachtet hat, macht auch darauf aufmerksam, dass ein solches Serum bei mehreren Untersuchungen ein wechselndes und unregelmäßiges Bild giebt, indem das eine Mal in einer Verdünnung gerade mehr vom Agglutinoïd gebunden worden war, das andere Mal mehr vom intakten Agglutinin, daher in einem Versuch kaum eine Agglutination zustande gekommen, das andere Mal eine weit stärkere, unvollständige eingetreten ist.

Ein derartiges Serum ist begreiflicherweise für die Praxis der Bakteriendiagnostik unbrauchbar; im trockenen Zustande halten sich, wie praktische Erfahrungen bei der Typhusdiagnostik gezeigt haben, die Agglutinine; Untersuchungen von Jacobsthal[36] ergaben, wie die Erfahrungen am getrockneten Pariser Pestserum, dass die agglutinierende und präzipitierende Eigenschaft durch vorsichtiges Trocknen (Kolle für Choleraserum) unverändert bleibt. Zur Konservierung von agglutinierenden Seris ist diese Methode sehr zu empfehlen (Trocknen im Vacuum bei Temperaturen von 27°—30° C.). Schwoner[37], Lipstein[38], Shiga[39] hatten auch bei Diphtherie- resp. Dysenteriebazillen agglutinierenden Seris Agglutinoïde beobachtet.

Nach den Umständen und Ursachen, welche wir für das Entstehen des Agglutinoïds kennen, würde der Zerfall, der Abbau des Agglutinins zuerst damit beginnen, dass bei noch erhaltener Bindungsfähigkeit die sichtbare Agglutination nicht mehr eintritt.

In ihrer Wirkung ähnliche Modifikationen des Agglutinins scheinen unter noch nicht genauer bekannten Verhältnissen auch frühzeitig zu entstehen und in ganz frischen Seris enthalten zu sein. Bekannt ist die Beobachtung Bails[40], dass die Typhusbazillen des Peritonealexsudate beim Meerschweinchen von einem aktiven Typhusimmunserum nicht

agglutiniert werden, außer in starker Konzentration (unter 1:20); gleichzeitig bleibt auch die Bindung des Agglutinins an die Bakterienzellen aus, indem ein Serum, welches mit solchen Exsudatbakterien in Berührung war, nichts von seiner Agglutinationskraft eingebüßt hat. Bei Choleravibrionen wurde dieses Verhalten der Vibrionen des Exsudates nicht beobachtet. Eine tiefergehende Veränderung der BAILschen Exsudatbakterien besteht nicht, denn nach der 1. Generation sind sie normal agglutinabel. Auf den Zeitpunkt, wann die Inagglutinabilität eintritt, gerichtete Versuche ergaben, dass dies ungefähr vier Stunden nach der Injektion der Typhuskultur der Fall ist, also sehr frühzeitig. Nachdem uns aber die Anfänge der Agglutininbildung noch ganz unklar sind, in den bisher vorliegenden Untersuchungen immer nur nach fertigem Agglutinin gefahndet worden ist und noch nie auf nur die Bakterien bindende i. e. inagglutinabel machende Stoffe, so lässt sich die Annahme nicht von der Hand weisen, dass im Peritonealexsudat eine Vorstufe des Agglutinins existiert, welche sich wie ein Agglutinoïd verhält. Auch frische Immunsera können bei konzentrierter Anwendung eine Hemmungszone aufweisen; bereits GRÜNBAUM[41] giebt an, dass in einem Falle die Agglutination bei stärkerer Verdünnung des Serums besser ausgeprägt war, als bei geringerer; eigens darauf gerichtete Untersuchungen VOLKS und DE WAELES[42] führten zu dem Ergebnis, dass thatsächlich auch in frischem Immunserum bei Anwendung hoher Konzentrationen Hemmungen eintreten. In letzteren Fällen kam teilweise sehr frisches Serum zur Anwendung, welches noch bakteriolytische Veränderungen neben der Agglutination hervorrief. Ob diese Hemmung sehr frischer Sera zusammenhängt mit der Zeit der Blutentnahme nach der letzten Injektion, insofern, dass hier Vorstufen des Agglutinins vorlägen, oder ob diese hemmenden Substanzen immer als zu Agglutinoïden umgewandelte fertige Agglutinine zu betrachten sind, ist noch nicht untersucht. Letzteren Vorgang beobachtete in frischen Seris, namentlich im hochwertigen WASSERMANN nicht selten; hier geht gleichzeitig eine Abnahme der Agglutination in den ersten Tagen mit einher, worauf dann eine gewisse Konstanz des Titers eintritt. Bekannt ist die Agglutinoïdbildung beim längeren Stehen der Sera; sie wurde auch von SHIGA bei einem älteren Dysenterieserum, von SCHWONER bei Diphtherieagglutinin in derselben Weise unter Bildung einer Hemmungszone beobachtet. Jüngst hat SCHELLER[42a] auch für Normalagglutinine selbst frischer Normalsera die Bildung von Agglutinoïden, ihre Hemmungswirkung auch für Immunagglutinine erwiesen.

Beim spontanen Abbau des Agglutinins tritt derselbe zunächst an der funktionellen Gruppe auf, welche an sich labiler, auch sonst durch äußere Einflüsse leichter geschädigt wird; wie aus den gegebenen Andeutungen hervorgeht ist es auch möglich, dass sich ähnlich verhaltende Vorstufen auch bei der Entwicklung des Agglutinins entstehen. Zweifellos ist auf diese Verhältnisse bei der praktischen Anwendung der Agglutination als Serodiagnostik Rücksicht zu nehmen und diese Eventualität einer »hemmenden« Eigenschaft des Serums in starker Konzentration (1 : 10) zu beachten; es kann, wenn in einem solchen Falle höhere Verdünnungen nicht geprüft werden, bei der GRUBER-WIDALschen Reaktion ein positives Resultat vollständig verdeckt werden; es erscheint gar nicht unwahrscheinlich, dass in manchen Fällen von Typhus, wo das Serum 1 : 10 keine oder eine unvollständige Reaktion gab, solche Irrtümer vorgefallen sind.

Nach den obigen Erörterungen erscheint es sehr wünschenswert, dass in den negativen Fällen GRUBER-WIDALscher Reaktion auch darauf gesehen werde, ob nicht eine Beeinflussung der Typhusbazillen im Sinne der Nichtagglutinabilität durch Bindung von Agglutinoïden stattgefunden hat, denn es wäre möglich, dass sich solche unter Umständen auch im Krankenserum finden. Wir dürfen nicht vergessen, dass der Vorgang der Bindung der reagierenden Substanzen nach unseren bisherigen Kenntnissen nicht nur als das Primäre, sondern auch als das Wesentliche der Reaktion zu betrachten ist, dessen Nachweis als einer typischen Agglutination gleichwertig zu beurteilen ist: Inagglutinabilität solcher durch das Krankenserum nicht agglutinierter Bazillen würde die eingetretene Bindung erweisen.

BAIL kam bei seinen Untersuchungen zu einer anderen Vorstellung über den Bau des Agglutinins; er glaubt durch Erwärmen des Serums auf 75° eine vollständige Trennung der haptophoren Gruppe als spezifisch wirksamen Anteil, analog dem Ambozeptor, von einem zweiten nicht spezifischen Anteil erweisen zu können; er benannte den ersteren als »Agglutinophor«, den letzteren als »Hemiagglutinin«. Seine Versuche sind jedoch zu wenig beweisend; er arbeitete zweifellos mit zwei nach den Untersuchungen von JOOS über thermostabiles und thermolabiles Agglutinin verschiedenen Seris, dehnte die Beobachtungszeit der Versuche nicht entsprechend lang aus und hat vielleicht auch Effekte normaler Agglutinine als Komplettierungen aufgefasst; übereinstimmend wird sonst von den Autoren angegeben und eigene Untersuchungen bestätigen es, dass, wenn die Agglutinationskraft eines Serums durch Erhitzen zerstört ist, dieselbe nicht mehr hervorgerufen werden kann. BAIL hat für den von ihm zuerst konstatierten Anteil des Agglutinins als einer die Bakterien nur in spezifischer Art bindenden Substanz, den er infolge seiner Vorstellung als »Agglutinophor« benannt hat, die Wahrung der Priorität gegenüber »Agglutinoïd« (EISENBERG & VOLK) beansprucht. Gerade in Berücksichtigung des »Ueberflusses an Namen, über den die Immunitätslehre verfügt«, ist es entsprechend, die Bezeichnungen so zu wählen, dass die entsprechenden Analogieen zwischen ähnlichen Verhältnissen dabei ihren Ausdruck finden; demnach erscheint es zweckmäßig, die funktionelle Gruppe des Agglutinins als »agglutinophore« gegenüber der haptophoren, in ihrer Wirkung zunächst unsichtbaren Gruppe zu bezeichnen und die Modifikationen des Agglutinins, bei welchen die funktionelle Gruppe nicht in Aktion tritt, als »Agglutinoïd«, analog zu den bekannten sich ähnlich verhaltenden Modifikationen wie Toxoïd, Komplementoïd u. s. w. zu benennen.

ASAKAWA[34] giebt eine nähere Ausführung über die Vorstellung von dem Entstehen und der Bildung des Agglutinins, die wir zum Schlusse als Vereinigung der bekannten Thatsachen mit der EHRLICHschen Seitenkettentheorie (vergl. EHRLICH & MORGENROTH d. Handb. Bd. IV) anführen wollen, und zwar unter Beibehaltung der bisherigen Nomenklatur und gewisser Ausdrücke. Gewisse Gewebszellen haben Rezeptoren (A), welche zur agglutinablen Substanz der Bakterien (B) eine Affinität besitzen, wodurch diese Substanz B die Zellrezeptoren A besetzt; die Bindung A-B veranlasst Neubildung und Ueberproduktion derselben Zellrezeptoren (A), die schließlich frei werden, ins Blut gelangen und sich mit dem Serumglobulin und zwar mit einem Anteil desselben (G) binden; A-G wäre das Agglutinin (soweit wir es jetzt auch gereinigt kennen); A als abgestoßener Zellrezeptor (Seitenkette) besäße noch eine freie

Valenz-A-G, wodurch die Bindung der Bakterien B-A-G, die Agglutination zustande kommt; der Zellrezeptor A ist hier analog wie von Asakawa als mit zwei Valenzen (Zelle resp. Globulinteile und Bakterien) gedacht; die Bezeichnung »Agglutinogen«, welche Asakawa für denselben vorschlägt, ist wohl ganz unzweckmäßig und besser für die Substanzen des Bakteriums gebraucht, welche von demselben gebunden werden und für seine Neuproduktion den Reiz abgeben, für die »agglutinogene« Substanz in der vorliegender Darstellung.

Mit Bakterienagglutininen ist es bisher nicht gelungen (Kraus[42b], Wassermann) Antiagglutinine zu erzeugen, was sich aus ihrer aus schließlichen Beziehung zu den Bakterien im Gegensatz zu den Hämagglutininen sehr gut erklärt.

c) Ueber die Bindung des Agglutinins und der agglutinablen Substanz.

Mit der Klarlegung der Bedingungen, der quantitativen Verhältnisse, unter welchen die Vereinigung des Agglutinins und der agglutinogenen Substanz der Bakterien erfolgt, haben sich namentlich die Arbeiten Joos[43] und von Eisenberg & Volk beschäftigt. Joos hat die von Bordet[44] zuerst entdeckte Bedeutung des Kochsalzes für das Zustandekommen der Agglutination näher verfolgt; seine schönen Versuche wirkten sehr aufklärend und fanden bezüglich der Vorgänge der chemischen Bindung eine weitere Erklärung und wesentliche Erweiterung in den Versuchen Eisenbergs & Volks. Bordet hat gezeigt, dass zum Eintritt der Agglutination eine kochsalzhaltige Flüssigkeit notwendig ist; er hat diese Beziehung in Analogie gesetzt mit der Sedimentierung von feinsten Thonaufschwemmungen in Wasser bei Zusatz von Kochsalz. Joos bestätigte zunächst den Versuch Bordets, wonach salzfreie Bazillen und salzfreies agglutinierendes Serum in Konzentrationen, welche sonst prompt agglutinieren, keine Reaktion geben, dass jedoch solche Bakterien Agglutinin aufgenommen haben, indem sie für sich, unagglutiniert in eine Kochsalzlösung übertragen, agglutinieren.

Zum Gelingen des Versuches ist es nach Joos notwendig, die Bazillen in destilliertem Wasser mehrmals zu waschen oder durch Dialyse salzfrei zu machen, ebenso das Serum; Versuche in unserem Institute überzeugten uns, dass mehrmaliges Waschen der Bakterien mit destilliertem Wasser, ferner die Herstellung hoher Verdünnungen bei einem hochwirksamen Serum (1:40000) mit destilliertem Wasser ausreichen. Setzt man einer Aufschwemmung salzfreier Typhusbazillen in salzfreiem Serum eine Spur von Salz zu, so treten die charakteristischen Flocken auf, und es kommt zur Sedimentierung. Die salzfreien Bazillen des salzfreien Serumgemenges zeigen unter dem Mikroskop ungeschmälert ihre Eigenbewegung, sie sind erfolgreich auf Nährböden übertragbar, ihre Geißeln lassen sich färben. Und doch ist an solchen Bakterien eine Veränderung vorgefallen, denn wenn man die Bazillen durch Zentrifugieren gewinnt und in physiologische Kochsalzlösung einträgt, so agglutinieren sie, und die nach dem Zentrifugieren über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit giebt bei Zusatz von Typhusbazillen und Kochsalz keine Agglutination; es geht aus diesen Versuchen hervor, 1. dass ohne Salz die Agglutination nicht zustande kommt, dass aber 2. in salzfreiem Gemenge die Bazillen das Agglutinin aufzunehmen imstande sind, doch bleibt der sonst mit der Vereinigung der beiden Substanzen auftretende sinnfällige Effekt, die Agglutination, aus; die Bakterien können das Agglutinin

aufnehmen und bei gewissen Konzentrationsverhältnissen der Flüssigkeit in dem Maße entziehen, dass dasselbe keine Agglutinationskraft mehr, auch nicht bei Salzzusatz besitzt. Die zum Eintritt der Agglutination nötigen Salzmengen sind so gering, dass Joos daraus die Existenz einer wahren chemischen Reaktion annimmt gegenüber der Anschauung Bordets, nach welcher der Salzzusatz eine Veränderung in der Molekularattraktion zur Folge hätte. Da ferner die Menge des Niederschlages mit der Salzmenge zunimmt, das Salz aber nicht in der freien Flüssigkeit (von Friedberger widersprochen), sondern in dem Bakterienniederschlage sich findet, und Agglutination in salzfreier Lösung eintritt, falls nur die Bakterien Salz enthalten, schließt Joos, dass dasselbe in die chemische Verbindung der agglutinierenden und agglutinierbaren Substanz eintritt.

Friedberger[45] führt in Bestätigung der Angaben Joos' an, dass das ClNa auch durch andere anorganische (Kalibromid, Kaliumbiphosphat) und auch organische (Asparagin, Traubenzucker) krystallinische Körper ersetzt werden kann, deren Einwirkung allerdings verschieden stark ist. Friedberger findet die Schnelligkeit des Eintrittes der Agglutination bei dialysierten Kulturen abhängig vom Salzgehalt der Flüssigkeit und erkennt in der Beteiligung der Salze bei der Agglutination keine chemische Verbindung. In der Erwiderung hält Joos[46] an der chemischen Natur der Verbindung fest, bezieht sich auf die Doppelsalz- und Additionsverbindungen; er unterscheidet am Vorgange der Agglutination zwei Phasen: 1. Vereinigung (Fixierung) des Agglutinins an der agglutinablen Substanz der Mikroben und 2. die Vereinigung der mit Agglutinin beladenen Mikroben zu Flocken — die Niederschlagsbildung, welche einem chemischen Niederschlage zu vergleichen ist. In einer folgenden Mitteilung entwickelt Joos[46] die Thatsachen, welche für eine chemische Verbindung sprechen; so soll dieselbe Menge Agglutinins niedergeschlagen werden, was, wie die späteren Versuche Eisenbergs & Volks ergaben, nun unter den von Joos eingehaltenen Bedingungen, Minimalwerte der Serumverdünnung, wirklich zutrifft.

Bei der Variation dieser Bedingung findet er nun Unterschiede in der Stabilität der eingetretenen Verbindung, indem diejenige, welche das Minimum der agglutinierbaren und das Maximum der agglutinierenden Substanz enthält — Maximalverbindung sehr stabil ist, sich mit neuen Mengen agglutinierbarer Substanz vereinigen kann, und so neue Verbindungen bildet, während die Verbindungen mit den geringsten Mengen Agglutinin wenig stabil sind. Die geringe Stabilität zeigt sich im Ausbleiben einer Reagglutination, nachdem man den Agglutinationsniederschlag nach Zentrifugieren in destilliertes Wasser eingetragen hat. Giebt man zur selben Menge von Bakterienaufschwemmung und ClNa steigernde Mengen von verdünntem Serum, so wird von einer gewissen Grenze an Agglutination eintreten, ob in einfacher oder zweimal mehrfacher Menge Agglutinin enthalten ist. Schwemmt man die zentrifugierten Niederschläge in destilliertem Wasser auf, so werden diejenigen, welche von Gemengen herrühren, in denen gerade die Bindung eingetreten ist, nicht mehr reagglutinieren, die Flüssigkeit bleibt trübe, während die Aufschwemmungen von Gemengen, die größere Serummengen enthalten haben, sofort eine Reagglutination zeigen. Joos findet auf diese Weise Unterschiede in den Niederschlägen, die er demnach für verschiedene Verbindungen erklärt, stabilere und labilere, welche letztere leicht durch Wasser zersetzt werden können. Da Konzentration und Wärme, Faktoren, welche chemische Reaktionen beeinflussen, auch

bei der Agglutination Bedeutung haben, so erblickt Joos darin ein weiteres unterstützendes Moment für seine Auffassung von der chemischen Verbindung. »Ein Molekül agglutinierbarer Substanz binde eine ganz bestimmte Menge agglutinierender Substanz und Salz«, lautet ein Gesetz, »ein Molekül agglutinierbarer Substanz kann sich mit verschiedener Menge agglutinierter Substanz verbinden, um verschiedene Zusammensetzungen zu liefern« (Gesetz der multiplen Proportionen): dieses andere Gesetz besteht, wie EISENBERG gezeigt hat, nur scheinbar; richtig ist, dass die Reaktion (Bindung) je nach den relativen Konzentrationen der reagierenden Substanzen abläuft, was im folgenden aus den Versuchen von EISENBERG & VOLK erhellen wird.

Außer Kochsalz können nach Joos' zweiter Mitteilung in Uebereinstimmung mit FRIEDBERGER auch die meisten Alkali- und Erdalkalisalze die Verbindung des Agglutinins mit der agglutinierbaren Substanz hervorrufen und die Flockenbildung veranlassen.

Unter den Salzen einer und derselben Reihe, Chlorid, Jodid, Bromid z. B., giebt es jedoch Unterschiede, indem sich die Agglutination in den Chloridlösungen rascher vollzieht als in denen des Jodid oder Bromid; es scheint, dass das Salz durch seine Säure radikal wirkt. Die Salze zweier verschiedener Metalle zeigen häufig keinen Unterschied z. B. die Haloïdsalze des K mit denen des Na und NH_4. KCl erzeugt die Agglutination in derselben Weise wie NaCl oder NH_4Cl, dasselbe gilt für NaBr, KBr und NH_4Br, für NaI, KI und NH_4I.

Die Salze einer und derselben Base mit verschiedenen Säuren ergeben nach Joos Verschiedenheiten.

Je nach der Art der Säure erscheint die Agglutination mehr oder weniger rasch in großen Flocken oder feinen Gerinseln, die sich in verschiedenen Zeiten erst absetzen.

ALTOBELLI & MEMMO[48] vermuten, dass den mineralischen Substanzen eine gewisse Bedeutung für die Agglutination entweder dadurch zukommt, dass sie chemisch auf Proteïne einwirken und sie niederschlagen, oder dass sie die Vorgänge der Osmose zwischen Mikroorganismen und flüssigen Medien begünstigen, oder die Beziehungen der Adhäsion und Attraktion ändern.

Eingehendere Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Salze könnten insofern zu Resultaten führen, ob sich ähnliche Beziehungen ergeben oder nicht, wie sie W. PAULI[49] überhaupt für die Beziehungen der Salzionen und Eiweißkörper statuiert hat, wonach die Kationen fällen, die Anionen die Fällung hemmen*). Die Untersuchungen BORDETS & Joos' lassen keinen Zweifel, dass bei der Agglutination zwei getrennte Phasen ablaufen, die eine der Bindung der beiden reagierenden Körpers, die andere, welche im Eintritt des sinnfälligen Phänomens der Verklumpung und Sedimentierung, der Niederschlagsbildung besteht.

Bevor wir auf die Frage der Natur des neuen chemischen Körpers eingehen, die Entstehung eines solchen nimmt Joos an, wollen wir noch früher der Art der chemischen Bindung nachgehen, zumal Joos bereits das eigentümliche Verhältnis konstatiert hat, dass dieselbe Menge agglutinabler Substanz sich mit verschiedenen Mengen Agglutinins verbinden kann. Für diese Frage hat einen tiefen Einblick die Arbeit von EISENBERG & VOLK gebracht.

---

*) Die jüngsten Untersuchungen von NEISSER & FRIEDMANN[50] haben nun solche Beziehungen festgestellt.

Sie prüften zunächst, um die quantitativen Gesetze der Bindung zu ergründen, bei gleichbleibenden Mengen agglutinierbarer Substanz wechselnde, steigende Mengen Agglutinins und untersuchten die von den agglutinierten Bakterien abzentrifugierte Flüssigkeit auf Vorhandensein oder Fehlen von Agglutinin. Die Differenz zwischen ursprünglich zugegebener und der nachher vorgefundenen Agglutininmenge ergab die Menge des absorbierten Agglutinins, das Verhältnis der absorbierten zur zugegebenen Agglutininmenge ergab den relativen Grad der Absorption, den Absorptionskoëffizienten.

Zur quantitativen Auswertung dieses Verhältnisses bedienten sie sich der Aufschwemmung einer Agarkultur von Typhusbazillen in 15 ccm Flüssigkeit, welche Aufschwemmung durch Zugabe der jeweiligen Serumkonzentration in derselben Menge auf das doppelte Volumen gebracht wurde. 1 ccm der einfachen Aufschwemmung bildete die Einheit, auf welche als Einheit des Agglutinins jene geringsten Mengen des Serums bezogen wurden, welche gerade hinreichten, in 24 Stunden unvollkommene Agglutination hervorzurufen, d. h. zur Bildung eines deutlich abgegrenzten Niederschlags mit leichter Trübung der darüberstehenden Flüssigkeit zu führen.

Die Versuche mit Pferdeserum von 20000 und 15000 Agglutinationseinheiten ergaben nun, dass bis zur Verdünnung 1 : 300 die Agglutinine vollständig absorbiert werden.

Tabelle I.

Absorptionsverhältnisse des »Zoroaster«-Serums
I. Ag.-W. = 20000 Ag.-E.

Absorptionskoëffizient	Absolute Absorption	Dargereichte Agglutininmenge im Ag.-E.	Serumverdünnung
$^1/_{10000}$	2	2	$^{20}/_{20}$
$^1/_{1000}$	20	20	$^{20}/_{20}$
$^1/_{500}$	40	40	$^{20}/_{20}$
$^1/_{300}$	67	67	$^{20}/_{20}$
$^1/_{100}$	200	180	$^{18}/_{20}$
$^1/_{50}$	400	340	$^{17}/_{20}$
$^1/_{10}$	2000	1500	$^{15}/_{20}$
$^1/_{2}$	10000	6500	$^{13}/_{20}$
$^1/_{1}$	20000	11000	$^{11}/_{20}$

Zur Erläuterung diene:

Im Röhrchen mit der Serumverdünnung $^1/_{10}$ enthielt jeder ccm 2000 Agglutinationseinheiten, in der überstehenden Flüssigkeit konnten in 1 ccm 500 Ag.-E. nachgewiesen werden, somit betrug die absolute Absorption 1500. Koëffizient $^{15}/_{20}$.

Sehr ähnliche Verhältnisse ergeben sich für die Absorption bei einem höherwertigen Typhusimmunserum vom Pferde von der Stärke 1 : 45000, wie es die nebenstehende Tab. III zeigt.

Die Absorptionsverhältnisse sind fast identisch und wir sehen, dass bis zu einer gewissen Serumkonzentration etwa bis 1 : 300 alles Agglutinin absorbiert wird, darüber hinaus immer ein Rest von Agglutinin in der Flüssigkeit zurückbleibt, und wenn auch die absolute Absorption an Agglutinin fortwährend steigt, so wird doch mit steigender Kon-

Tabelle III.

Absorptionsverhältnisse des »Zoroaster«-Serum III. Ag.-W. = 45000 Ag.-E.

Serumverdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptionskoëffizient
$^{1}/_{20000}$	2	2	$^{20}/_{20}$
$^{1}/_{2000}$	22	22	$^{20}/_{20}$
$^{1}/_{1000}$	45	45	$^{20}/_{20}$
$^{1}/_{600}$	75	75	$^{20}/_{20}$
$^{1}/_{500}$	90	89	ca. $^{20}/_{20}$
$^{1}/_{200}$	225	210	$^{19}/_{20}$
$^{1}/_{100}$	450	400	$^{18}/_{20}$
$^{1}/_{20}$	2250	1650	$^{15}/_{20}$
$^{1}/_{4}$	11250	6750	$^{12}/_{20}$
$^{1}/_{2}$	22500	12500	$^{11}/_{20}$
$^{1}/_{1}$	45000	22500	$^{10}/_{20}$

ion verhältnismäßig immer weniger gebunden, der Absorptions-ient wird kleiner. Die Bakterien können eine viel größere Menge inin aufnehmen als sie zu ihrer Verklumpung benötigen. Diese che hat Joos ebenfalls beobachtet und als Ausdruck chemischer dungen in proportionalen Verhältnissen zu deuten versucht.

i anderen Immunseris fanden EISENBERG & VOLK die Absorptions-tnisse wieder anders, so z. B. bei einem Kaninchen-Typhusimmun-mit dem Agglutinationswert 1000. Hier treten erst bei der Ver-ng 1 : 50 freie Agglutinine in der Flüssigkeit auf und selbst in ınung 1 : 2 wird auch nur die Hälfte des dargebotenen Agglutinins len. Bei einem Choleraserum ergab sich ein ähnliches, wenn auch ziertes Bild, aber immer dieselbe Thatsache, dass mit hoher Kon-tion die absolute Absorption zwar steigt, der Absorptionskoëffizient sinkt. Sieht man aus den angeführten Versuchen bereits, dass nzentration des Agglutinins teilweise ausschlaggebend ist, so geht hr deutlich aus einer anderen Versuchsreihe hervor, bei welcher enge der agglutinierbaren Substanz gewechselt wurde. Es ist h durchaus nicht der Fall, dass etwa die doppelte Menge agglu-arer Substanz die doppelte Menge Agglutinin verbraucht, sondern ›sorption erfolgt nur im Verhältnis der relativen Verdünnung des :inin. Wenn man also z. B. (Tab. X, EISENBERG & VOLK) eine te Bakterienmenge verwendet, so steigt der Absorptionskoëffizient, eichzeitig eine Verdünnung des Agglutinins für die vorhandene ienmenge wie 1 : 2 eintritt, von $^{10}/_{20}$ auf $^{11}/_{20}$, oder wenn die he Aufschwemmung verwendet wurde, da nun derselben Menge inin eine viermal größere Menge von Bakterien gegenübersteht, das Agglutinin sich wie in einer Serumverdünnung 1 : 4 verhält, bsorptionskoëffizient auf $^{12}/_{20}$. Umgekehrt zeigt es sich auch, ei Anwendung dünnerer Aufschwemmungen als der als Basis der ınung angenommenen eine Aenderung der Absorptionsverhältnisse ıgekehrten Sinne eintritt. Es besteht nun eine relative Konzen-des Agglutinins, da z. B. bei Verwendung von $^{1}/_{5}$facher Auf-nmung eine Serumverdünnung 1 : 10 sich zur Menge der Bakterien ne Serumverdünnung 1 : 2 zur Normalaufschwemmung verhält.

r Erläuterung sei darüber Tabelle IX aus EISENBERG-VOLK an-t.

Tabelle IX.

Absorptionsverhältnisse des »Zoroaster«-Serums III Ag.-W. = 45000 Ag.-E. bei $^1/_5$ facher Aufschwemmung.

Serum-Verdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorption-koëffizient	Entspricht bei einfacher Aufschwemmung der Serumverdünnung
$^1/_{3000}$	15	15	$^{20}/_{20}$	$^1/_{600}$
$^1/_{1000}$	45	44	$^{19\cdot5}/_{20}$	$^1/_{200}$
$^1/_{600}$	75	67	ca. $^{18}/_{20}$	$^1/_{100}$
$^1/_{100}$	450	330	$^{15}/_{20}$	$^1/_{20}$
$^1/_{10}$	4500	2500	$^{11}/_{20}$	$^1/_{2}$

Die Tabelle zeigt gleichzeitig, dass die Menge der agglutinierbaren Substanz einen relativ geringen Einfluss auf die Höhe der Absorption hat. Bei der Eigenschaft der agglutinierbaren Substanz sich mit Agglutininen, wollen wir sagen zu »überladen«, ist der Absorptionskoëffizient bei der $^1/_5$fachen Aufschwemmung nur unbedeutend geringer als bei einfacher Aufschwemmung bei derselben Serumkonzentration. Tab. III ergiebt bei 1:100 Serumverdünnung und einfacher Aufschwemmung absolute Absorption 400, Tab. IX bei gleicher Serumverdünnung und $^1/_5$facher Aufschwemmung Absorption von 330 Absorptionseinheiten. Aus diesem Versuch geht bereits hervor, dass es nicht möglich ist eine vollständige Absorption eines Serums mit einmaligem Einbringen der Bazillen zu erreichen, denn wenn man (Tab. II) bei konzentriertem Serum auch die zehnfache Aufschwemmung in 1 ccm einträgt, so erfolgt doch dabei erst eine Absorption im Verhältnis wie bei $^1/_{10}$ Serumverdünnung, d. h. $^3/_4$ des Agglutinins wird absorbiert.

Die Eintragung so großer Bakterienmengen, um die Absorption des Gesamtagglutinin zu erreichen, ist methodisch unmöglich und gelingt nur so, dass successive nach Dekantierung der agglutinierten Bazillen das darüberstehende Serum neuerdings in einem Röhrchen mit frischen Bakterien versetzt wird und man diesen Vorgang mehrmals wiederholt. Das Pferdeserum vom Versuch Tab. III ist auf diese Weise bei der 7.—8. Passage als absolut agglutininfrei herzustellen. Bail musste in seinem Versuche die Absorption 17 mal wiederholen, um eine agglutininfreie Flüssigkeit zu erzielen. Dass die agglutinierbare Substanz keine absolute konstante Kapazität für das Agglutinin besitzt, geht auch noch aus einer anderen Anordnung des Versuches hervor. Wenn man Bazillen in eine bestimmte Serumkonzentration einträgt, agglutinieren lässt, abzentrifugiert, wäscht und neuerdings aufschwemmt und wieder Serum in verschiedener Konzentration aussetzt, so ergiebt sich, dass solche Bakterien, die bereits Agglutinin aufgenommen haben, noch weiter solches aufnehmen können, nicht nur bei Zugabe derselben Serumkonzentration, sondern auch einer niedrigeren. Die Aufnahme ist geringer, je höher die ursprüngliche Serumkonzentration war und je niedriger die nachträglich zugegebene ist. Wenn auf Bakterien, die in hohen Serumkonzentrationen waren, sehr niedrige Agglutininkonzentrationen einwirken, so nehmen sie nichts mehr auf, sondern im Gegenteil, sie geben Agglutinin an die Flüssigkeit ab (Tab. XI, Eisenberg-Volk).

Wie oben bemerkt, ist die Beobachtung, dass agglutinierte Bakterien an eine agglutininarme Flüssigkeit Agglutinin abgeben, von Förster[50], dann von Hahn & Trommsdorf[51] gemacht worden;

Tabelle XI.

(»Zoroaster«-Serum I. Ag.-W. = 20000 Ag.-E.)

Ursprünglich zugegebene Ser.-Kz.	Nachträglich zugegebene Serumkonzentration					
	1/2	1/10	1/50	1/200	1/1000	1/10000
1/1	5000	1000	200	100	—	—
					Abgabe	Abgabe
1/300	5000	1200	240	150	18	8
1/500	6000	1500	320	180	20	2

Landsteiner & Jagič bestätigten dieselbe. Auch Joos hat dieselbe Erscheinung vor sich gehabt, dass dieselbe Menge agglutinabler Substanz ganz ungleiche Mengen Agglutinin binden kann, dass je nach der Menge des aufgenommenen Agglutinins bei neuerlicher Aufschwemmung Reagglutination eintritt oder nicht eintritt, was er als Minimal- und Maximalverbindungen und als den Ausdruck für chemische Verbindungen in bestimmten Proportionen hielt. Eisenberg & Volk zeigten mit derselben Methode ferner, dass die Bindung der beiden Substanzen ziemlich unabhängig von Zeit und Temperatur erfolge, indem bereits nach 5 Minuten bei 37° und 2 Stunden bei 0° keine merkbaren Unterschiede sich finden. Die agglutinierbare Substanz hat eine sehr große Affinität zum Agglutinin, welche schon in kürzester Zeit und selbst bei niederen Temperaturen zur Bindung führt. Die von verschiedenen Autoren betonte Bedeutung vom Einfluss der Temperatur auf Verlauf und Vollkommenheit der Reaktion bezieht sich somit ausschließlich auf den Ablauf der zweiten Phase, auf den physikalischen Teil der Erscheinung, die Niederschlagsbildung. Vorsichtig bei 58° abgetötete Bakterien zeigen dieselben Verhältnisse. Aus diesen Untersuchungen geht somit hervor, dass nicht die absoluten Mengen von Agglutinin und Bakterien, sondern ihre relativen Konzentrationen den Bindungseffekt bestimmen, und dass am Ende der Reaktion zwischen dem gebundenen Agglutinin und dem freien ebenso ein gewisser Gleichgewichtszustand besteht als auch bezüglich der agglutinablen Substanz, die noch imstande bleibt, Agglutinin aufzunehmen. Das Freiwerden von Agglutinin, wenn die agglutinierten Bakterien in eine Flüssigkeit mit niederem Konzentrationsverhältnisse gebracht werden, wird als Zeichen einer Reversibilität der Bindung (Eisenberg), auch als Dissoziation (Landsteiner) aufgefasst. Eisenberg hat in einer späteren Publikation (Centralbl. f. Bakt., 34. Bd.), nachdem er auch für die Bindungsverhältnisse des Präzipitins und der präzipitablen Substanz dieselben Bedingungen wie für die Agglutination eruiert hatte, die Vorgänge dem Gesetze von Guldberg und Waage untergeordnet, welches besagt, dass bei chemischen Umsetzungen zwischen zwei oder mehreren Körpern nach Eintritt des chemischen Gleichgewichts das Produkt der erzeugten Stoffmengen zum Produkte der unveränderten Stoffmengen in einem festen Verhältnis steht (vergl. unten, Arrhenius' Formulierung).

Verschieden verhält sich nun die Absorption sowohl bei den Modifikationen der agglutinablen Substanz, welche dieselbe durch verschiedene physikalische und chemische Einflüsse (z. B. Erhitzen, Säuren) erfährt, als bei den Modifikationen des Agglutinins, die wir als Agglutinoïd kennen gelernt haben.

Wir haben bereits angeführt, dass die Bindungsfähigkeit erhitzter, dabei vermindert oder gar nicht agglutinabler Bazillen nach EISENBERG & VOLK erhalten bleibt, selbst bei Erhitzung bis zu Temperaturen von 144° C, wenn sie auch bedeutend abnimmt; bei einer Serumkonzentration 1 : 2 wird kaum die Hälfte der Agglutininmenge gebunden, welche normale Bakterien aufnehmen; bei der Verdünnung 1 : 100 gleichen sich die Unterschiede aus. Da die Bindungsfähigkeit so beträchtlich abnimmt (auf die Hälfte), so wäre die Annahme nicht von der Hand zu weisen, auch an der die chemische Bindung besorgenden Gruppe einen thermolabilen und einen thermostabilen Anteil zu unterscheiden, was auch mit den späteren Arbeiten JOOS' übereinstimmen würde.

Bei Modifikation des Agglutinins verhält sich die Absorption auch verschieden und zwar in der Weise, dass weniger Agglutinin zur Absorption kommt als beim vollwertigen Serum. Bei einem abgeschwächten Zoroasterserum, welches ursprünglich den Wert von 45000 hatte, der im Versuch nur 30000 betrug, zeigte sich bei der Serumverdünnung 1 : 2 nur eine absolute Absorption von 6000 = Koëff. $^{8}/_{20}$, während beim voll aktiven Serum die Absorption $^{11}/_{20}$ betragen hatte (Tab. XIV, EISENBERG & VOLK).

Tabelle XIV.

»Zoroaster«-Serum IIIa. Ag.-W. = 30000 Ag.-E.

Serumverdünnung	Ag.-E.	Absolute Apsorption	Absorptionskoëffizient
$^{1}/_{1000}$	30	30	$^{20}/_{20}$
$^{1}/_{600}$	50	50	$^{20}/_{20}$
$^{1}/_{100}$	300	250	$^{16}/_{20}$
$^{1}/_{10}$	3000	1500	$^{10}/_{20}$
$^{1}/_{2}$	15000	6000	$^{8}/_{20}$

Diese Verminderung der Absorption in starken Konzentrationen des modifizierten Serum ist aber nur eine scheinbare; sie bezieht sich nämlich auf Absorption aktiven Agglutinins, denn, wie bereits besprochen, entwickeln sich in länger gestandenen Seris Agglutinoïde, welche mit höherer Affinität begabt, zwar keine Fällbarkeit besitzen, wohl aber die Bindung eingehen. Die Absorption bei einem auf 65° erhitzten Serum zeigt dieselben Verhältnisse. Es erfolgt bis zu einer Verdünnung 1 : 600 kompletter Absorption, von da an aber nur mit einem Koëffizienten von $^{16}/_{20}$. Dass die Bakterien trotz des sichtbar verringerten Absorptionskoëffizienten mehr Agglutinin absorbiert haben, geht aus dem Vergleich ihrer Aufnahmsfähigkeit für neu zugegebenes Agglutinin hervor. Im Vergleich zu der früher beigegebenen Tabelle verhält sich die Absorption von Bakterien aus inaktiviertem Serum bei Zusatz von nicht modifiziertem Serum folgendermaßen (Tab. XX, EISENBERG & VOLK).

Es ergiebt sich hier deutlich eine sehr beschränkte Aufnahmsfähigkeit namentlich größerer Mengen, wo die Absorption sehr stark herabgesetzt ist. Für Zugabe kleiner Mengen erhält sich eine fast unveränderte Wirksamkeit. Wie bekannt, sind ja auch die mit modifiziertem Agglutinin behandelten Bakterien inagglutinabel (BAIL). Ganz analog sind endlich die Absorptionsverhältnisse bei Säureserum und dem durch Alkalizusatz modifizierten.

Tabelle XX.

»Zoroaster«-Serum III. 1 Stunde auf 65° erhitzt; Ag.-W. = 10000 Ag.-E.

Serumverdünnung	Ag.-E.	Absolute Absorption	Absorptionskoëffizient
$^1/_{10000}$	10	10	$^{20}/_{20}$
$^1/_{800}$	16	16	$^{20}/_{20}$
$^1/_{500}$	20	16	$^{16}/_{20}$
$^1/_{100}$	100	80	$^{16}/_{20}$
$^1/_{50}$	200	160	$^{16}/_{20}$

Sv. ARRHENIUS hat in den angeführten Absorptionsverhältnissen der Agglutinine ein Beispiel dafür gefunden, dass die Gesetze der physikalischen Chemie imstande sind die zunächst unklaren und schwer in gleichbleibende und gesetzmäßige Proportionen zu bringenden Bindungen der antigenen Substanzen und ihrer Antikörper aufzuklären und bekannten chemischen Vorgängen nahezubringen. Er fand für die Menge aufgenommenen Agglutinins und für den noch freien Teil desselben die Gleichung

$$\frac{(\text{Menge gebundenen Agglut.})^3}{(\text{Menge der freien Agglut.})^2} = k \text{ (Konstante)},$$

wobei die Klammern die Konzentration der betreffenden Stoffe bedeuten. Dieselben sind nun umgekehrt proportional den Mengen, so dass sich für dieselben die Gleichung $\frac{\sqrt{a}}{\sqrt[3]{r}} = k$ ergibt, wobei a die Menge der absorbierten Agglutinations-Einheiten, r die der restlichen in der Flüssigkeit bedeutet. Wenn wir in den oben gegebenen Tabellen diese Werte berechnen, so ergibt sich für Tabelle I als Konstante etwa 5 (schwankt zwischen log. 0,68839 und 0,72509).

Die obige Gleichung bedeutet, dass das freie Agglutinin ein anderthalbmal kleineres Molekulargewicht besitzt, wie das in den Bakterienleib aufgenommene; es lässt sich daraus, wie v. ARRHENIUS betont, mit Bestimmtheit sagen, dass die Agglutinine wirklich vom Bakterienleib aufgenommen werden, und nicht, wie es bei der Annahme BORDETS möglich wäre, nur auf der Oberfläche kondensiert werden. ARRHENIUS betrachtet die Erscheinungen der Verteilung eines Körpers auf zwei Lösungsmittel, welche gewöhnlich als physikalischer Vorgang angesehen wird, als einen einfachen Fall des GULDBERG-WAAGEschen Gesetzes vom chemischen Gleichgewichte. In weiterer Anlehnung an die Gesetze über die Verteilung eines Stoffes an zwei Lösungsmittel erfahren wir durch die Betrachtung v. ARRHENIUS', dass den Agglutininen während der Reaktion kein einheitlicher Molekularzustand zukommt. v. ARRHENIUS bezieht sich auf das von NERNST gegebene Beispiel der Verteilung der Benzoësäure in Wasser und Benzol; im Wasser besitzt dieselbe normale Molekulargröße, im Benzol besteht dieselbe vorwiegend aus Doppelmolekülen; die Zahl der normalen Moleküle steht hier nach dem Dissoziationsgesetze proportional der Quadratwurzel aus der Konzentration, worauf NERNST nun tatsächlich $\frac{c_1}{\sqrt{c_2}}$ gut konstant fand (wobei c_1 die Konzentration der Benzoësäure in Wasser, c_2 in Benzol bedeutet). Bei sehr großen Ver-

dünnungen besteht diese Konstanz nicht mehr, weil nun die Benzoësäure in Benzol immer reichlicher als Einzelmoleküle erscheint. Zweifellos verhalten sich aber die Agglutinine selbst eines Bakterium bei verschiedenen Tieren und Individuen verschieden. EISENBERG & VOLK geben auch an, dass bei einer Reihe von Seris (1 Pferde-, 2 Ziegensera) bei steigender Konzentration immer nur eine Agglutinationseinheit gebunden wurde.

Die von ARRHENIUS ermittelte Gesetzmäßigkeit für die Verteilung der Agglutinine auf die agglutinable Substanz und die umgebende Flüssigkeit behindert jedoch nicht die Annahme einer Verbindung zwischen der agglutinablen Substanz und dem Agglutinin, die Bildung eines neuen Körpers, der das eine Mal ziemlich stabil ist (JOOS), das andere Mal, aus konzentrierter Serumlösung entstanden, teilweise leicht dissoziierbar ist, so dass aus der Verbindung Agglutinin + Bakterien kleinere Agglutininmengen frei werden. LANDSTEINER ist geneigt nur von Zeit und Temperatur abhängige Gleichgewichtszustände zwischen den reagierenden Körpern und eine große Dissoziationsfähigkeit der Verbindung anzunehmen.

JOOS hat zuerst seine Aufmerksamkeit dem Produkte der Agglutination gewidmet, welches er als einen neuen Körper mit anderen Eigenschaften betrachtet, als denen, welche den Muttersubstanzen zukommen. Die agglutinierten Bakterien werden durch Erwärmen auf 60° wieder frei suspendiert, die Agglutination wird gelöst. Gegenüber den Suspensionen von gewöhnlich agglutinierten Bakterien besteht nun der Unterschied, dass bei neuerlicher Suspension in destilliertem Wasser keine Reagglutination eintritt, auch nicht bei Zusatz von Salz, wie es sonst der Fall ist. Da keine der reagierenden Substanzen bei der Temperatur von 60° eine wesentliche Schädigung erfährt, so schließt JOOS daraus, dass eben die Verbindung der Mikroben mit dem Agglutinin beeinträchtigt worden ist. Außer, dass das Kochsalz keine Reagglutination mehr erzeugt, haben sie auch die Fähigkeit verloren, selbst wenn ein Ueberschuss von agglutinierender Substanz dargeboten wird, nochmals zu reagglutinieren. EISENBERG & VOLK fanden, dass geringe Mengen von Säure, welche gerade erst den Umschlag der Reaktion bewirken, den Niederschlag agglutinierter Bakterien auflösen. Solche Bakterien erscheinen unter dem Mikroskop nicht nur isoliert und unbeweglich, sondern auch auffallend schlank und dünn. Auch Lauge führt eine Lösung des Bakterienniederschlages herbei, nur muss die Menge derselben eine bedeutend größere sein. Ebenso lösen Formol und Harnstofflösung die Agglutination auf. Worauf diese Auflösungen beruhen, ob die Säure die Verbindung auflöst oder an die agglutinierbare Substanz herantritt und sie in der bekannten Weise modifiziert, ist unentschieden. Immer sind derartige Bakterien auch gleichzeitig inagglutinabel, selbst nach sorgfältiger Neutralisierung. Da Formol und Harnstofflösung mit Eiweißkörpern unkoagulierbare Verbindungen eingehen und auch koagulierte Eiweiße lösen können, so ist auch hier die Annahme naheliegend, dass dieselben auf die fertige Verbindung einwirken. Endlich tritt auch bei Erhitzung der agglutinierten Bakterien auf 70 oder 75° durch $^1/_2$ Stunde Lösung ein. Nach 24 Stunden reagglutinieren jedoch die Bakterien noch. Bei Erhitzung von 80—100° löst sich der Agglutinationsniederschlag rasch auf und die Flüssigkeit bleibt dauernd trüb. Die Bakterien sind inagglutinabel. Nach EISENBERG & VOLK verhalten sich die Niederschläge aus Filtraten (Präzipitate) darin verschieden, dass zu ihrer Lösung eine minimale Menge von Lauge genügt, während von

Säure stärkere Konzentrationen nötig sind. Gleichzeitig sei bemerkt, dass die Lösungen der Filtrate wieder ausgefällt werden können, während, wie aus Obigem hervorgeht, die gelösten Bakterienniederschläge keine Agglutination mehr zustande kommen lassen. Bei der Agglutination besteht eine Reversibilität der Erscheinung nur für die Lösung durch destilliertes Wasser, wenn wenig Agglutinin die Agglomeration hervorgerufen hatte, oder bei Auslaugen der Salze (BORDET). Besonders darauf gerichtete Untersuchungen liegen nicht vor; nur LANDSTEINER hat die Abspaltung der Bakterienagglutinine und auch der Ambozeptoren aus ihren Verbindungen als Methode für eine Darstellung gereinigter Agglutininstoffe u. s. w. empfohlen; er konnte aus Typhusbazillen und Rinderserum, sowie aus Choleravibrionen und Kaninchencholeraserum die agglutinierenden Stoffe durch Digerieren der agglutinierten Mikroben in Kochsalzlösung bei 55° teilweise wiedergewinnen. Wahrscheinlich dürfte die Agglutininverbindung, je kürzere Zeit dieselbe bestanden hat, um so eher reversibel sein, wie dies bei den verschiedenen Niederschlägen der Eiweißkörper, auch der Präzipitate der Fall ist; denn auch die Reversibilität der letzteren ist beschränkt; wenn der Niederschlag längere Zeit bestanden hat, so ist er unlöslich geworden (PICK).

Es möge noch bemerkt sein, dass das Freiwerden von Agglutinin aus Agglutinaten in konzentrierten Serumlösungen noch nicht notwendig als ›Abspaltung‹ aufzufassen ist, es könnte auch, was bei der kolloïdalen Natur der reagierenden Körper nicht auszuschließen ist, Agglutinin ungebunden eingeschlossen sein, welches wieder extrahiert werden kann. Denn dass eine chemische Verbindung eintritt und ein neuer Körper entsteht, dürfte wohl durch die Versuche NEISSERS & LUBOWSKIS[55] erwiesen sein, nach welchen die gesättigte Verbindung im Organismus nicht nur nicht mehr agglutinogen wirkt, sondern auch kein Reaktionsprodukt, kein Antiagglutinin zu erzeugen imstande ist. Die analogen Versuche REHNS[56], sowie die von NICOLLE & TRÉNEL[67], welche auf Injektion agglutinierter Bakterien bei Kaninchen und Meerschweinchen hohe Agglutininwerte erzielten, sind nicht beweisend, da auf eine entsprechende Neutralisierung, Sättigung der agglutinierbaren Substanz nicht genügend Rücksicht genommen ist.

Von mancher Seite, z. B. von EISENBERG, wird allerdings den Versuchen NEISSERS & LUBOWSKIS keine prinzipielle Bedeutung zugesprochen, und wird auf die Analogie der von PFEIFFER & FRIEDBERGER erwiesenen Immunkörperbildung auf Injektion von mit Ambozeptoren überladenen Choleravibrionen verwiesen. Nach der Natur der beiden Immunkörper erscheint aber eine solche Analogie als unzulässig; PFEIFFER hat gezeigt, dass der bakteriolytische Immunkörper wieder frei wird, woraus auch seine Fermentnatur naheliegend erscheint; von Agglutininen ist etwas Aehnliches nicht bekannt; vieles spricht dafür, dass bei der Agglutination eine chemische Verbindung (Eiweißverbindung) zustande kommt.

Es wurde bereits erwähnt, dass ein gewisser Zustand der agglutinablen Substanz für die Agglutininbildung am günstigsten ist und zwar durch Erwärmen der Bazillen auf 62° C; vergleichende Abschätzungen aus den Untersuchungen von KRAUS & JOACHIM über die Immunisierungserfolge mit den verschiedenen agglutinogenen Körpern lassen erkennen, dass die niedersten Agglutininwerte für Kaninchen sich ergaben bei der Immunisierung mit K nämlich 1 : 50, mit erwärmtem K 1 : 20, einmal auch 1 : 200, höhere bei Immunisierung mit erwärmten Bouillonfiltraten (A), 4 Tiere 1:50—1:400, mit nicht erwärmten A 1:400 und 1:500; bei

Behandlung mit lebenden Bazillen 1:600, mit erwärmten Bazillen von Agarkulturen 1:1400. Präzipitine ergaben sich immer; bei Immunisierung mit K kamen nur spärliche Niederschläge auf A zur Beobachtung. Die höchsten Agglutinationswerte finden sich bei Immunisierung mit auf 62° C erwärmten Bazillen, 1:400. RODET & LANGRIFOUL[12] fanden auch bei Immunisierung mit den löslichen Substanzen geringere Werte, die geringsten bei den in Alkohol löslichen Körpern. Es ist nicht wahrscheinlich, dass die Unterschiede auf die Mengen der verabreichten Substanz zu beziehen sind. WASSERMANN[19] hat beobachtet, dass die Gewinnung eines präzipitierenden und agglutinierenden Diphtherieserums bei Immunisierung mit einer Lösung von Diphtheriebazillen in 0,1 proz. Lösung von Aethylendiamin leichter gelingt, als mit den zerriebenen Bazillen.

Die Beziehungen, welche zwischen Agglutininproduktion und Virulenz bestehen, wurden bereits gestreift; durchgearbeitet ist die Frage noch nicht; für die positiven Fälle, i. e. bei welchen stärkere Virulenz mit besserer Agglutininbildung zusammenhängen, wird daran zu denken sein, ob nicht hier auch ein gewisser Giftreiz (WASSERMANN[56a]) fördernd einwirke.

d) Ueber die Inagglutinabilität von Bakterien insbesondere des Typhusbacillus.

Bei der Besprechung der Spezifizität der Agglutination wurde die Eigenschaft mancher Bakterien berührt, entweder gar nicht oder nur schwer agglutinabel zu sein. Zunächst wäre zu unterscheiden zwischen der Inagglutinabilität, die manchen Bakterien eigentümlich ist, und der, die nur einzelnen Stämmen zukommt, die aber einer Art angehören, welcher im allgemeinen die Agglutinabilität, ja sogar eine leichte Agglutinabilität zukommt; letzteres Verhältnis wurde bei einzelnen Typhusstämmen beobachtet.

Was die erste Art der Inagglutinabilität anbelangt, so wurde derselben bereits Erwähnung gethan; sie wird namentlich bei einzelnen Vertretern von Bact. coli beobachtet; nahe daran steht die schwere Agglutinabilität des FRIEDLÄNDERschen Bacillus und ihm nahestehender Arten wie des Sklerombacillus; LANDSTEINER[57] konnte nur mit konzentriertem Serum Agglutination erreichen und alle folgenden Untersucher machten dieselbe Erfahrung. Bei Bact. coli kommt es vor, dass das mit einem Stamme erzeugte Immunserum diesen Stamm gar nicht beeinflusst; ähnlich fand DEFALLE[23], dass Friedländer-Immunserum, welches den homologen Stamm nur 1 : 1 agglutiniert, einen Schleimbacillus (B. Horla) noch bei 1 : 30 verklumpt. Dabei behalten die Bakterienstämme diese Eigenschaft auch bei jahrelanger Kultur bei, wie man sich bezüglich FRIEDLÄNDERscher Bazillen wiederholt überzeugt hat. RODET[58] giebt aber von einem Coli an, dass es zuerst nur durch Serumverdünnung 1:100 beeinflusst wurde, nach mehreren Monaten bei 1 : 2000 und später noch bei 1 : 10000 agglutiniert wurde; das nähert sich den Verhältnissen beim Typhusbacillus. Dagegen muss erinnert werden, dass ein Coli auch vom homologen Serum nicht verklumpt, von einem anderen Serum aber deutlich beeinflusst werden kann, so dass man die Ursache für die Inagglutinabilität mehr im Bakterium als im Serum suchen muss; denn dieses agglutiniert andere Bakterien und im Falle RODET war es dasselbe Serum, welches bei den verschiedenen Versuchen verwendet wurde. Man kann aus

demselben Grunde auch die Annahme ausschließen, das Bakterium entbehre agglutinabler Substanz, da wir diese für identisch mit der agglutinogenen zu halten haben und dasselbe gegen homologes Serum inagglutinable Coli ein andere Stämme agglutinierendes Serum hervorruft; es können also die betreffenden agglutinophoren Rezeptoren dem Bakterium nicht fehlen, aber sie könnten in einer mehr oder weniger versteckten Form vorhanden sein oder es wirken andere Ursachen der zweiten Phase des Agglutinationsvorganges entgegen, so dass nur Bindung, aber keine Haufenbildung einträte (Bac. Friedländer?). Ueber die Absorptionsverhältnisse bei diesen Vorgängen liegen aber keine Untersuchungen vor.

Man könnte die Vorstellung entwickeln, dass die agglutinable Substanz bei einer Gruppe von Bakterien leichter dem Agglutinin zugänglich ist, als bei einer anderen, sei es, dass sie leichter diffundiert, oder, dass dieselbe leichter der Verbindung mit dem Agglutinin im Bakterienkörper zugänglich ist; man könnte hierbei an die verschiedenen teils festeren teils lockeren Bindungsverhältnisse des Lecithins der roten Blutkörperchen dem Kobragiftambozeptor gegenüber denken; es erscheint nicht unwahrscheinlich, dass Löslichkeitsverhältnisse oder Unterschiede in der Permeabilität hierbei eine Rolle spielen. DURHAM [50] nimmt für die Unterschiede, welche einzelne agglutinierbare Bakterien im selben Präparat zeigen, wo neben verklumpten und unbeweglichen einzelne und bewegliche vorkommen, als Grund eine verschiedene Diffusionsfähigkeit der agglutinablen Substanz an. Bei den so schwer agglutinablen Kapselbakterien wäre an einen Widerstand der Schleimhüllen zu denken, welchen dieselben entweder der Bindung resp. der Penetration des Agglutinins oder der Verklumpung setzen; die eigentümlichen feinkörnigen Niederschläge, die bei Friedländer-Agglutination beobachtet worden sind (SCHMIDT [60], CLAIRMONT, PALTAUF [60]) könnten damit zusammenhängen, namentlich wenn man annimmt, dass nur konzentriertes Serum die Schleimhüllen verändern kann. Es liegen über diese Fragen keinerlei Untersuchungen vor.

Eine besondere Erörterung bedarf die Erscheinung der Inagglutinabilität bei typisch gut und leicht agglutinablen Bakterien, wie z. B. beim Typhusbacillus.

Die Beobachtungen darüber stammen zum Teil aus Untersuchungen über die sog. Autoagglutination her, worunter die Agglutination des aus dem Typhuskranken gezüchteten Typhusstammes durch das Serum desselben Kranken verstanden wird. Während manche Autoren, wie KRETZ [61], bei aus verschiedenen Kranken gleichzeitig kultivierten Typhusbazillen jeweilig eine stärkere Beeinflussung eines Stammes durch das zugehörige Patientenserum beobachteten, wird für frisch kultivierte Stämme nicht selten ihre verminderte Agglutinabilität durch Krankenserum, auch durch künstliches Immunserum im Vergleich zu Laboratoriumsstämmen hervorgehoben. Ein kleinerer Teil einschlägiger Beobachtungen liegt über aus Wässern kultivierte Bazillen vor, welche in allen kulturellen Eigenschaften mit dem Typhusbacillus übereinstimmten, nur dass sie auf Typhusimmunserum nicht reagierten; ihre Zugehörigkeit erwies sich aber, weil sie nach Monaten agglutinabel wurden.

VIDAL & SICARD machten bereits die Beobachtung, dass das Serum der Kranken den eigenen Bacillus weniger agglutiniert als einen Laboratoriumsstamm; die schwere Agglutinabilität mancher Typhusstämme geben auch ACHARD & BENSAUDE [62], KOLLE [63], JOHNSTON & MAC TAGGART [64], VAN DE

VELDE[65], FÖRSTER[50], MILTS[66], NICOLLE & TRÉNEL[67] an; dies gilt besonders für aus der Leiche, auch aus dem Kranken kultivierte Stämme von Typhusbazillen; J. COURMONT[60] fand bei 8 Stämmen von 9 aus dem Blute Typhuskranker gezüchteter Typhusbazillen ein um das 3—4fache geringeres Agglutinationsvermögen als bei Laboratoriumsstämmen. SAQUEPÉE[69] fand 3 Typhusstämme aus der Leichenmilz, ebenso REHNS[70], RODET[58] in 3 Fällen, BANCEL[71] 3 aus typhösen Abszessen, 3 aus Wasser, REMY[72], CAMBIER & EMERY[73] ebenfalls in Wässern Bakterien, die Typhusbakterien entsprachen, aber nicht agglutinierbar waren. In einer Reihe von Fällen trat nach monatelanger Kultur, aber auch bei neuen Generationen aus den längere Zeit gestandenen inagglutinablen Kulturen, die normale Agglutinationsfähigkeit auf. TARCHETTI[74], SMITH & TENNANT[75] züchteten auch aus Leichenmilzen oder vom Kranken wenig agglutinable Typhusstämme; letztere erwiesen die Natur des echten Typhusbacillus, weil mit ihnen hergestelltes Serum echte Typhusbazillen agglutinierte.

WEENEY[76] berichtet auch über einen aus der Gallenblase kultivierten Typhusbacillus, der wenig agglutinabel war.

NICOLLE & TRÉNEL verfolgten das Zustandekommen solcher inagglutinablen Typhusstämmen systematisch und fanden außer frisch aus der Leiche kultivierten Stämmen beim Menschen auch aus dem eitrigen Inhalt der Gallenblase eines infizierten Meerschweinchens solche entweder ganz oder nur wenig (1 : 10) agglutinable Stämme, die bei Wiederaussaat nach monatelangem Altern der Kulturen, normale oder fast normale Agglutination boten. Dieselben Autoren fanden, dass Kultur bei 42° typischen Stämmen die Agglutinabilität raubt, welche jedoch nach mehrmaliger Uebertragung und Aufenthalt bei 25° und später bei 36° wieder zurückkehrt. Die Autoren sprechen sich direkt dahin aus, dass in allen Fällen, wo ein solcher inagglutinabler Typhusbacillus lang genug verfolgt worden ist, die Agglutinationsfähigkeit sich als wiederherstellbar erwies und die Existenz dauernd inagglutinabler Rassen nicht erwiesen ist. Dieselben Autoren fanden solche Bazillen auch gleichzeitig nicht oder wenig beweglich. In einer Erhöhung der Temperatur auf 42° sahen dieselben die Ursache für die Bewegungslosigkeit wie für die Inagglutinabilität. Da dieselbe zusammenfällt mit der Bewegungslosigkeit, so sehen sie analog mit DEFALLE in der Beschaffenheit der tunique ciliée eine wesentliche Rolle für die Agglutination. Nach diesen Untersuchungen hätten für die Praxis die beweglichen aber inagglutinablen Stämme von typhusähnlichen Bazillen keine Bedeutung, denn dieselben sind keine Typhusbazillen. Inagglutinable Typhusbazillen seien gleichzeitig unbeweglich. Nach LESIEUR[77] giebt es auch bewegliche und nicht agglutinable Bazillen, wie auch agglutinable, die fast unbeweglich sind; Kultur bei 44° C schaden der Beweglichkeit nicht wesentlich, auch nicht der Agglutinabilität; einmal beobachtete er Schädigung der letzteren allein; Kultur mit Phenol schädigt beide Eigenschaften.

In der französischen Literatur werden diese Typhusstämme als Bac. »éberthiformes« bezeichnet; RODET hält sie für Uebergangsformen zum Typhusbacillus, die mehr diesem als Coli (?) gleichen, wenn sie auch eine atypische Kultur auf der Kartoffelscheibe bilden.

Von deutschen Beobachtern wäre P. Th. MÜLLER[78] zu nennen, der aus einer Leichenmilz ein Typhusstäbchen kultivierte, welches von hochwertigem Serum bei 1 : 50 nicht agglutiniert wurde, nach der 7. Ueberimpfung normale Agglutination zeigte, EISENBERG[79], der außer zwei gegen hochwertiges Typhusserum wenig agglutinablen Typhusstämmen

auch einen wenig agglutinablen B. pyocyaneus vom Menschen züchtete, und die Beobachtungen von LIPSCHÜTZ[80], der aus dem Harn Typhöser drei Stämme kultivierte (mit DRIGALSKI-CONRADIschem Nährboden), die selbst bei 200 und 1000facher Verdünnung eines hochwertigen Typhusimmunserums (1 : 20000) zweifelhafte resp. negative Resultate gaben (22. Nov. 1902); 1 Monat später (18. Dez.) fiel die Prüfung des einen bei 1 : 1000, der anderen bei 1 : 5000 positiv aus und am 23. Jan. 1903 zeigten alle drei Stämme Agglutination bei 1 : 20000.

Am interessantesten dürfte wohl die hierhergehörige Beobachtung von R. SCHMIDT[80] sein, in welcher ein solches Stäbchen längere Zeit in Ansehung des Krankheitsfalles und der negativen Typhusagglutination für ein Paratyphusstäbchen gehalten wurde; der Fall ist auch als »Paratyphusbazillose« publiziert.

Bei einem 30jährigen Manne, der einige Monate vor seiner tödlichen Erkrankung Symptome einer Gallenblasenerkrankung zeigte und auch das Bild einer von einer Cholecystitis ausgegangenen Pyämie darbot, ließ sich intra vitam aus dem Harn, post mortem aus Niere, Lunge, Leberabszess und aus den endokarditischen Auflagerungen der Tricuspidalis ein Bacillus züchten, der sich kulturell wie ein Typhusbacillus verhielt, aber von einem hochwertigen Typhusimmunserum nicht agglutiniert wurde. Aus diesem Grunde wurde er für ein B.-Paratyphus gehalten. Wie KORTE[81] mitteilt, und SCHMIDT selbst es ihm auch geschrieben, hat der Bacillus nach Monaten die Fähigkeit gewonnen, vom Typhusimmunserum agglutiniert zu werden wie ein Laboratoriumsstamm; mithin handelte es sich um den höchst seltenen Fall einer pyämischen Infektion von eitriger Cholecystitis durch Typhusbazillen.

Endlich ist hier auch an die BAILschen nicht agglutinablen Exsudatbakterien von der Typhusperitonitis des Meerschweinchens zu erinnern; für diese haben wir bereits in der einen Möglichkeit, wie eine Inagglutinabilität zustande kommen kann, durch Bindung eines Agglutinoïds, die Ursache erkannt. Die BAILschen Exsudatbakterien gewinnen bereits nach einer Uebertragung die normale Agglutinabilität. Die zweite theoretische Möglichkeit für die Erscheinung der Inagglutinabilität läge in einer Modifikation der agglutinogenen Substanz analog dem Säureagglutinogen der mit HCl behandelten Bazillen, welche bei Erhaltung ihrer Bindungsfähigkeit nicht mehr agglutinieren. Leider liegen keine Bindungsversuche mit solchen aus der Leiche oder dem Kranken gezüchteten Stämmen vor; bei einer Sättigung mit einem Agglutinoïd wäre die Bindungsfähigkeit aufgehoben, wie es bei den Exsudatbazillen der Fall ist. Es stände nichts dagegen auch für manche der aus Leichen gezüchteten Stämme in einer Sättigung mit einem Agglutinoïd die Ursache der Inagglutinabilität anzunehmen.

E. SACQUÉPÉE[69] konnte durch Züchtung von Typhusbazillen in Kollodiumsäckchen in der Bauchhöhle von immunisierten Ratten künstlich eine inagglutinable Varietät erzeugen; er hält die Bac. éberthiformes für Formen aus dem Spätverlauf des Typhus (langer Aufenthalt im infizierten oder immunisierten Organismus) und als »Erscheinung der Angewöhnung«. Für jene Stämme aus Wässern, aber auch für die aus dem menschlichen Organismus gezüchteten, bei welchen die Inagglutinabilität einige Zeit anhielt, müssen wir eine Veränderung der agglutinablen Substanz als Ursache für jene annehmen; bei den Wasserbazillen wäre denkbar, dass die agglutinable Substanz überhaupt nicht so entwickelt wäre, als beim Wachstum im Tierkörper oder auf dem eiweiß-

körperreichen künstlichen Nährboden; bei den anderen Stämmen, bei denen es längere Zeit, monatelange Kultur gedauert hat, könnte auch an eine Modifikation der agglutinablen Substanz gedacht werden, analog dem Säureagglutinin. TARCHETTI[74] sah bei Kultur in Glycerinbouillon mit steigendem Sodazusatz Abnahme der Agglutinabilität, nach 18 Generationen sogar Schwund derselben.

Möglicherweise beruht die von NICOLLE & TRÉNEL erzielte Nichtagglutinierbarkeit durch Kultur bei höherer Temperatur auf einer derartigen Modifikation; KIERSTEIN[18], der sich in eigens darauf gerichteten Untersuchungen mit der Frage beschäftigte, ist es nicht gelungen, eine nicht agglutinierbare Rasse von Typhusbazillen zu erhalten; nach Züchtung auf stark alkalischem Nähragar (0,240 Natr. caust.) zeigten 2 Stämme eine geringe Herabsetzung der Agglutinierbarkeit (von 1 : 1500 auf 1000); Züchtung bei verschiedener Temperatur, Sauerstoffzufuhr und -absperrung, Züchtung auf Harnagar, saurem Kartoffelagar blieben resultatlos oder es trat Steigerung der Agglutinabilität ein. MILLS u. a. beziehen die schwerere Agglutinabilität frischgezüchteter Bakterien auf ihre größere Virulenz.

Nur bei Züchtung in Bouillon mit Immunserum 1 : 25 (Titre 1 : 10000) konnte KIERSTEIN, analog wie es MÜLLER gefunden hatte, eine Rasse erhalten, welche verminderte Agglutinabilität besaß. MÜLLFR hatte gezeigt, dass diese verminderte Agglutinabilität (1 : 1000 gegen 1 : 50000 der normalen Typhusbazillen) mit Herabsetzung der Bindungsfähigkeit einhergeht; während bei normalen Typhusbazillen die überstehende Flüssigkeit noch 1 : 100 agglutinierte (Serum von Titer 1 : 50000), agglutinierte das Serum nach Erschöpfung mit den wenig agglutinablen Bazillen noch bis 1 : 10000. Dabei trat die Verminderung der Agglutinierbarkeit nur bei Kultur in Serumbouillon 1 : 50 (Serum 1 : 50000) auf, Züchtung in starken Verdünnungen des Serums hatte gar keinen Einfluss. Es trat somit eine Verminderung, ein Schwund der Rezeptoren ein. RANSOM & KITASHIMA[82] hatten bereits (1898) für Choleravibrionen gefunden, dass dieselben durch Kultur im Immunserum an Agglutinabilität verlieren, ohne dass eine andere Veränderung an Kulturen bemerkbar wird. Jüngste Untersuchungen von COLE[83] bei Typhusbazillen ergaben ein Zusammengehen der verminderten Agglutinabilität der Typhusbazillen mif geringer Bindungsfähigkeit. MÜLLER vergleicht nicht unrichtig diese Erscheinung mit der zunehmenden Unempfindlichkeit der roten Blutkörperchen bei der Immunität gegen Aalgift; es bleibt unentschieden, ob diese Abnahme der Rezeptoren des Bakteriums auf einem allmählichen Schwinden beruht oder ob durch eine Selektion aus rezeptorenarmen Individuen (BAIL).

Die Virulenz der Bakterien erfährt bei Kultur im Immunserum eine Steigerung (WALKER[84], HAMBURGER[85]); nach PFEIFFER[86] ist diese Art der Kultur als Methode zu empfehlen, die Virulenz zu konservieren. Da nach PFEIFFER & FRIEDBERGER[87] virulente Bakterien mehr Immunkörper binden können als avirulente, so würden sich diese Rezeptoren entgegengesetzt verhalten zu den Agglutininrezeptoren: Abnahme der Agglutinierbarkeit unter gleichzeitig verringerter Bindungsfähigkeit; doch sind darüber die Anschauungen und die Untersuchungsergebnisse nicht gleichlautend; TARCHETTI[74] sah bei Kultur eines Typhusstammes auf agglutininhaltigem Nährboden Zunahme der Agglutinabilität, und PFEIFFER & FRIEDBERGER fanden übereinstimmend wie für den bakteriolytischen Immunkörper vermehrte Bindung von Agglutinin.

WALKER, COHN[88] erhielten bei ihren Versuchen keine Veränderung der Agglutinierbarkeit; HAMBURGER, der Cholerakulturen im Choleraimmunserum längere Zeit fortpflanzte, erhielt einmal Spontanagglutination, welche bis zur 26. Generation erhalten blieb; dieselbe hatte auch NICOLLE[88a] bei Typhusbazillen beobachtet (bis zur 5. Generation); HAMBURGER konnte erheben, dass dieselbe nur bei Gegenwart von Salzen auftritt, durch Temperaturen bis 80° (1 Stunde) nicht verhindert wird; dabei binden diese spontan agglutinierenden Vibrionen keine nachweisbaren Mengen von Agglutinin, noch geben sie solches ab.

VIII. Agglutination und Präzipitation.

Die beiden Thatsachen, erstens die präzipitierende Eigenschaft agglutinierender Sera auf Kulturfiltrate und Bakterienextrakte, zweitens die agglutinogene Wirkung solcher Lösungen legen innige Beziehungen zwischen der Agglutination und der Präzipitation nahe; dieselben finden sich weiter darin, dass diese Präzipitation dieselbe Spezifizität hat wie die Agglutination und bei den einzelnen Mikroorganismen denselben Gesetzen folgt wie die letztere, so z. B., dass Colifiltrate nur durch ein Immunserum des homologen Coli gefällt werden (R. KRAUS[89]). Es liegt auch nahe anzunehmen, dass es jeweilig dieselben Substanzen sind, welche in Reaktion treten, das eine Mal noch in oder an den Bakterienzellen, das andere Mal frei in der Flüssigkeit, sozusagen als freie Rezeptoren der Bakterien. Dieselben führen im Tierkörper zur Entwicklung von Gegenkörpern, welche sowohl mit den in den Zellen befindlichen reagieren (Agglutination), als auch mit den in der Flüssigkeit gelösten (Präzipitation), die agglutinable oder agglutinogene Substanz wäre demnach identisch der präzipitierenden oder präzipitogenen, das Agglutinin identisch mit dem Präzipitin. Die reagierenden Körper wären somit einheitlicher Natur. KRAUS & SENG[90] entwickelten dann auch die Anschauung, dass bei der spezifischen Agglutination die spezifisch agglutinierbare (agglutinierte) Substanz es ist, welche teils in der Bouillon in Lösung vorhanden ist, teils dem Bakterienkörper anhaftend bei Zusatz von homologem Serum den spezifischen Niederschlag bildet. Sie finden damit gleichzeitig eine Einheit in der Erscheinung auch für die künstliche Agglutination, indem bei dieser auch meist Eiweißkörper oder fällbare Substanzen durch Chrysoïdin, Alkohol u. s. w. gefällt werden und dabei die Mikroorganismen oder feinste, mikroskopische anorganische Partikel (TUSCH) agglutinieren. Die Agglutination zertrümmerter Tuberkelbazillen (KOCH) oder zerriebener Diphtheriebazillen könnte als eine Art Mittelform zwischen Agglutination und Präzipitation betrachtet werden. Bei diesen Bakterien können die Körpersubstanzen vielleicht infolge einer eigentümlichen Beschaffenheit ihrer Membran nicht in die umgebende Flüssigkeit austreten, so dass hier reagierende gelöste Stoffe fehlen. Durch die mechanische Zerstörung der Bakterienleiber werden nun solche frei, ihr Uebertritt in die Umgebung möglich und nun erzeugt das Immunserum den Niederschlag, der teils aus den geschädigten Bazillen und teils aus freigewordenen und in Lösung gegangenen Körpersubstanzen besteht.

Einen direkten Uebergang der Bakterienkörpersubstanz in präzipitable Substanz demonstriert NEUFELD[91], indem die durch Kaninchengalle erzeugte

Lösung der Pneumokokken durch Immunserum präzipitiert wird, wobei der Niederschlag aus schwachlichtbrechenden hyalinähnlichen Massen von kugliger oder länglicher Form besteht, welche die Größe roter Blutscheiben und darüber besitzen. Diese Niederschläge würden somit noch etwas an die organisierte Form erinnern, so wie NICOLLE bereits die Niederschläge aus alten Colikulturen als sehr ähnlich den Mikrobenhaufen beschrieb, bestehend aus glänzenden rundlichen und ovalen, auch unregelmäßigen Partikeln.

Zunächst wäre auf einen allerdings nur quantitativen Unterschied zwischen Agglutinin und Präzipitin aufmerksam zu machen, auf die große Differenz der Mengen, in welchen jeder der Körper reagiert; das Agglutinin ist noch in geradezu kolossalen Verdünnungen wirksam; VAN DE VELDE fand ein Typhusimmunserum vom Pferde noch in der Verdünnung von 1:1000000 wirksam. DURHAM spricht von einem Immunserum, dessen Grenzwert bei der Verdünnung 1:2000000 lag. Die Präzipitine wirken in geringen Verdünnungen 1:10—1:40, während man die reagierenden Eiweißlösungen außerordentlich verdünnen kann, 1:100000 und mehr.

Dieser quantitative Unterschied braucht kein essentieller zu sein und könnte eine Erklärung mit der Vorstellung finden, dass für die um das Tausendfache gegenüber den unter der Grenze der mikroskopischen Sichtbarkeit gelegenen Partikeln der kolloïden agglutinablen Materie größeren Bakterien viel geringere Mengen Agglutinins (Präzipitins) genügen, um dieselben so zu beeinflussen, dass sie zusammenflocken und bei ihrer relativen Größe bald sichtbar werden, während für jene feinsten Teilchen größere Mengen präzipitierender Substanz notwendig wären, bis sich makroskopisch fühlbare Flocken bilden; es ist nicht auszuschließen, dass eine mikroskopische Methode uns noch in den präzipitablen Flüssigkeiten, lange bevor es zum sichtbaren Niederschlag kommt, feinste Aggregate sichtbar machen wird. Für die Beziehung, welche die Agglutinine zur Virulenz zeigen, bestehen, wenn diese Beziehungen auch noch nicht geklärt und festgelegt sind, bei den Präzipitinen allem Anscheine nach keine Analogieen, wenigstens sind sie ebensowenig als die zwischen den Wertigkeiten des Agglutinins und des Präzipitins genauer erhoben.

Es besteht aber noch mehrfach kein vollständig analoges Verhalten zwischen den Agglutininen und Präzipitinen. So fand PICK, dass erwärmtes Typhusimmunserum Typhusbouillonfiltrate nicht mehr präzipitiere, trotzdem die agglutinierende Fähigkeit vollständig erhalten bleibt. WINTERBERG sah, dass nach Erwärmen der Kulturfiltrate bei Zusatz von Immunserum keine Niederschlagsbildung eintritt, während erwärmte Bazillen vom Serum agglutiniert werden. Ganz wesentlich spricht für die Verschiedenheit des Agglutinins und des Präzipitins die von PICK konstatierte Thatsache, dass beim Pferde das Typhusagglutinin am Pseudoglobulin hängt, während die Präzipitine (Serumkoaguline) sich in der Euglobulinfraktion finden und auch durch die Dialyse getrennt werden können. Endlich sprechen auch die Ausfällungsversuche RADZIEVSKYS[92], BELJAEFFS[27] und BAILS für die Verschiedenheit der Agglutinine und Präzipitine. Ersterer fällte Colifiltrate mit dem zugehörigen Immunserum und prüfte die Agglutination der Flüssigkeit auf Coli, BAIL hat die Versuche an Typhusbouillonfiltraten durchgeführt. Er hat z. B. 10 ccm Typhusbouillonfiltrat mit 0,1 ccm eines Kaninchenimmunserum (gewonnen durch Immunisierung mit dem Typhusexsudat von Meerschweinchen)

ersetzt. Nach erhaltener Fällung zeigt die abzentrifugierte Flüssigkeit unveränderte Agglutination, während Zusatz von neuem Filtrat keine Trübung macht, wohl aber Zusatz von Serum (also kein Ueberschuss von Serum, wohl aber der koagulablen Substanz vorhanden war). BRIEGER & MAYER endlich fanden im Immunserum, welches mit einem ziemlich weit abgebauten Derivat von Typhusbazillen hergestellt worden war, Agglutinin und kein Präzipitin. Diese Thatsachen würden dafür sprechen, dass die Agglutinine von den Präzipitinen vollständig zu trennen sind. Dagegen haben KRAUS & PIRQUET[93] in analogen Versuchen wie BAIL eine thatsächliche Abnahme des Agglutiningehaltes gefunden. Bei Zusatz von Serum im Verhältnis 1:100 oder 1:200 tritt eine beträchtliche Abnahme der Agglutinationsfähigkeit bis auf $^1/_5$ ja auf $^1/_{10}$ der ursprünglichen des Serums auf. Bemerkenswert ist, dass dieser Verlust nur bei Zusatz geringer Serummengen auftritt, der nur eine Trübung, kaum eine Niederschlagsbildung zur Folge hat, während bei großen Serummengen 1:5 oder 1:10 des Bouillonfiltrates neben deutlicher Niederschlagsbildung keine Abnahme der Agglutinine eintritt. WASSERMANN[19] konnte ebenfalls bei einem Gemenge von 18 ccm Pycocyaneusfiltrat und 2 ccm Immunserum eine Abnahme des Agglutinationstiters von 1:1200 auf 1:10° erreichen. ASAKAWA giebt an, vollständige Absättigung des Agglutinins erhalten zu haben. RODET[95] endlich sah bei normalen Seris durch Absorption mit Bazillen die agglutinierende wie die präzipitierende Fähigkeit des Serums verschwinden. KRAUS[92] legt auch der Thatsache, dass erhitztes Serum im allgemeinen die Thätigkeit zu präzipitieren verliert, keine prinzipielle Bedeutung bei, indem hierbei das Bindungsvermögen des Agglutinins für die präzipitable Substanz erhalten bleibt: Typhusbouillonfiltrat, mit erhitztem, noch agglutinierendem Typhusserum versetzt, verliert die Fähigkeit, auch durch frisches Immunserum ausgefällt zu werden. KRAUS[95] ist daher geneigt, für beide Substanzen eine gemeinsame haptophore Gruppe mit verschieden fällenden Gruppen anzunehmen, wobei die präzipitierende, die thermolabile, weniger widerstandsfähig ist als die agglutinierende; erstere ist aber noch imstande präzipitable Substanzen zu binden.

Nun sind die reagierenden Körper sehr mannigfach: weder die agglutinogene Substanz der Bazillen, noch das Agglutinin sind einheitlich zusammengesetzt. Zunächst wäre anzuführen, dass sich KRAUS & JOACHIM[13] die Agar- und die Bouillonkulturen von Typhusbazillen nicht gleichwertig erwiesen haben; das Serum eines mit lebenden Typhusbazillen immunisierten Pferdes agglutinierte die erwärmten Bazillen von Agarkulturen nicht, sondern nur die von Bouillonkulturen. Wir kennen durch JOOS an den Bazillen ferner eine thermolabile und eine thermostabile Substanz, KRAUS & JOACHIM haben, wie bereits ausgeführt wurde, auch an den löslichen Substanzen gegen Temperatur verschieden widerstandsfähige Komponenten nachgewiesen, eine thermostabile im Bouillonfiltrat, eine thermolabile im Kochsalzauszug. Dabei zeigte sich, dass jedoch diese Eigenschaften auch nicht konstant sind, sondern vice versa wechseln.

Zu diesen teils durch Auslaugung lebender und abgestorbener Bakterienkörper, unter der Einwirkung verschiedener Fermente mehr oder weniger weit abgebauten und veränderten agglutinogenen und präzipitogenen Substanzen kommen noch die gereinigten Koaguline PICKS, welche keine Biuretreaktion mehr geben, gegen Kochen mit Säuren widerstandsfähig sind und ihre mehr oder weniger noch reagierenden künstlichen Abbauprodukte.

Eine ähnliche Mannigfaltigkeit besteht auch für die Agglutinine und Präzipitine. EISENBERG & VOLK unterscheiden ähnlich wie JOOS im Agglutinin einen thermolabilen und einen thermostabilen Anteil, wobei der letztere beim Erhitzen nicht zerstört wird, sondern noch die Bindungsfähigkeit bewahrt, welche nach EISENBERG & VOLK in einer von der Norm verschiedenen Progression vor sich geht. Nach denselben Autoren verliert das Immunserum über 60° zunehmend an Agglutinationsfähigkeit, es kommt immer mehr nur zur unvollständigen Agglutination (Agglutinoïdwirkung) und bei 70° ist überhaupt keine vollständige Agglutination mehr zu beobachten. In den Versuchen PICKS hat das durch wiederholte Salzfällung gereinigte Immunpseudoglobulin versetzt mit dem gleichen Volumen gesättigter Harnstofflösungen, vorsichtig selbst bis zum Kochen erhitzt, seine Agglutinationsfähigkeit nicht nur erhalten, sondern sie war sogar höher als vor demselben. Der Vorgang der Präzipitation scheint überhaupt von der Konzentration der Eiweißkörper und vom Salzgehalt abhängig zu sein, steht daher auch der Koagulation der Eiweißkörper durch Hitze nahe (PICK). Ein anderes Beispiel dafür, wie sehr die Natur der Eiweißkörper für die Resistenz des Agglutinins resp. Präzipitin maßgebend ist, giebt PICKS Beobachtung über das Choleraagglutinin des Pferdeserums, das am Englobulin hängend bei 65° bereits zerstört wird und auch durch Harnstoff oder Steigerung des Salzgehaltes nicht haltbarer gemacht werden konnte.

Die Mannigfaltigkeit der reagierenden Körper hat aber auch einen inneren Zusammenhang noch in der Richtung, dass die Art der jeweiligen Immunprodukte zweifellos auch bedingt wird vom jeweiligen Zustande, in dem sich die Eiweißkörper mit der reagierenden spezifischen Gruppe befinden, von der Konstruktion sozusagen des Moleküls. JOOS hat zuerst prinzipiell darauf aufmerksam gemacht, dass Immunsera derselben Art Verschiedenheiten besitzen, die vom Zustande des zur Immunisierung verwendeten Bakterienmateriales abhängen. Je nachdem, ob die Immunisierung mit lebenden oder mit bei 62° abgetöteten Typhusbazillen stattgefunden hat, besitzt das Agglutinin Unterschiede, indem das erstere eine beschränktere Agglutinationsfähigkeit (keine oder mangelhafte für erwärmte Bazillen) als das letztere besitzt, wenn es auch in den Lösungen ausgedehntere Niederschläge erzeugt als das erstere. Bei den Choleravibrionen hielt KOLLE, wie erwartet, erwärmte Vibrionen für das günstigste Immunisierungsmaterial, unsere Erfahrungen bei der Immunisierung von Pferden mit Typhusbazillen sprechen ebenso dafür, indem das Serum der Pferde, welche mit erwärmten Typhusbazillen immunisiert worden waren, viel empfindlicher war als jenes bei Immunisierung mit lebenden Bazillen. Auch gewisse Lösungen der Bakterien, bei denen ihre Körpersubstanzen nicht zu sehr verändert wurden, wie es vielleicht bei WASSERMANNS[19] Aethylendiaminlösung der Diphtheriebazillen der Fall ist, scheinen empfindliche Reaktionsprodukte zu liefern. WASSERMANNS Serum erzeugt nach der Beschreibung in Extrakten aus Diphtheriebazillen viel massigere Niederschläge als jenes von SCHWONER. Nach den angeführten Untersuchungen von KRAUS & JOACHIM verhalten sich auch die Agglutinine bei Immunisierung mit den Filtraten nicht gleich, sondern ergeben Unterschiede, sowohl in der Höhe als im Umfange der Agglutination und der Präzipitation. Analoge Unterschiede wurden von BAIL beobachtet zwischen Kaninchenseris durch Typhuskulturen und den durch Typhusperitonealexsudate vom Meerschweinchen erzeugten. Letzteres Serum hat viel reichlichere Niederschläge erzeugt, nach Erhitzung noch

›uillonfiltrate gefällt, wenn auch in der Höhe der Agglutination keine ›nnenswerte Differenzen bestehen. RODET & LAGRIFFOUL haben bei ımmunseris, hergestellt mit Bakterien oder den löslichen Produkten der-lben, mannigfache Unterschiede gefunden, von denen namentlich zu ›merken ist, dass die mit den alkoholischen Derivaten der Bazillen und ›r Filtrate die geringste Ausbeute an Agglutinin und Präzipitin er-eben haben. Allerdings spielen bei der Produktion der Immunkörper uch noch andere Momente mit, die von der Art, Individualtiität, vom ırnährungszustande des tierischen Organismus abhängen, so dass sich icht immer eine gleichbleibende Stufenleiter für den Umfang der mmunprodukte ergiebt, aber es bestehen doch so markante Unterschiede, ie nicht etwa auf die Menge der verwendeten agglutinogenen oder räzipitogenen Substanzen zu beziehen sind, da diese im allgemeinen och in sehr geringer Menge wirksame Reaktionsprodukte geben können.

Uebersehen wir nun alle diese Verhältnisse, die Mannigfaltigkeit der eagierenden Körper, sowohl der agglutinogenen und präzipitogenen ›ubstanzen als auch der Agglutinine und Präzipitine, so finden wir große ınalogieen zu den Thatsachen, die bei den Präzipitinen aufgedeckt rorden sind. Dieselben haben OBERMAYER & PICK[96] veranlasst zweierlei ›pezifizität zu unterscheiden, die eine, welche durch die Abstammung les Eiweißes bestimmt wird, die originäre (z. B. Typhusbazillen), und lie konstitutive, die von der Gesamtstruktur des Moleküls, von der ›ustandsphase abhängig ist, in welcher sich das betreffende Eiweiß-erivat befindet. Wie das Reaktionsprodukt auf bei 70° erhitztes Rinder-erum eine größere Reaktionsbreite besitzt als das auf das native Rinderserum, so verhält es sich auch mit dem Immunserum auf er-rärmte Bazillen gegenüber dem durch lebende Typhusbazillen erzeugten.

Bei weit abgebauten Bakterienderivaten ergeben sich dieselben Ana-›gieen. Wie das biuretfreie Präparat OBERMAYER & PICKS noch imstande ›ar zu immunisieren, so erzeugte das BRIEGER-MAYERsche Präparat von 'yphusbazillen noch Agglutinine und nach KRAUS-JOACHIM noch Prä-ipitine zwar nicht auf die Lösung des Präparates selbst, wohl aber auf akterienauszüge. Ein biuretfreies, durch das Fehlen der MILLONschen ›eaktion und durch die Alkohollöslichkeit vom ursprünglichen Bakterien-›ibe weitabliegendes Derivat PICKS war nicht mehr imstande agglu-nogen oder präzipitogen zu wirken, wiewohl es selbst im empfindlichen 'yphusimmunserum noch spezifische Niederschlagsbildung hervorrief, nalog wie ein anderes durch Trypsinverdauung und nachträglicher ›erbsäurefällung hergestelltes Präparat. Diese Lösungen enthielten och präzipitable Substanz, analog wie OBERMAYER & PICK beim Rinder-erum eine Resistenz der präzipitablen Substanz gegen die Trypsin-erdauung fanden. Auf andere Analogieen habe ich bereits gelegentlich ›ingewiesen. So findet das Ansteigen der Mitagglutinine bei Immuni-ierung mit einem Bakterium eine Analogie im PICK-OBERMAYERschen Versuche, in welchem bei Kaninchen, die, als 1/4 Jahr nach Immunisierung mit Rinderserum der Gehalt an Rinderserumpräzipitin bereits im Schwinden war, mit Pferdealbumosen behandelt wurden, in dem Serum nicht nur Pferdepräzipitin auftrat, sondern auch die Bildung von Rinderpräzipitin neuerdings angeregt wurde. Auch die Dauer der Immunisierung bietet Analogieen. Bei der Immunisierung mit gekochtem Rinderserum erhält man zunächst ein Reaktionsprodukt auf gekochtes, später erst auf un-verändertes Serum. Bei langfortgesetzter Bakterienimmunisierung traten Mit- und Nebenagglutinine immer reichlicher auf.

Auf unsere spezielle Frage angewendet, hätten wir in den Bouillonfiltraten von Typhusbazillen noch solche Derivate des Bakteriums, welche die Agglutinine binden, wodurch sich der Verlust an Agglutinin erklärt. In größerer Menge sind Substanzen vorhanden, welche mit Präzipitinen in Verbindung treten. In eigens darauf gerichteten Versuchen kann man vielleicht auch finden, dass jeweilig auch wechselnde Verhältnisse vorliegen, insoferne als das eine Mal mehr solcher Körper vorhanden sind, die mit den Agglutininen agglutinieren, das andere Mal weniger, wodurch eventuell die widersprechenden Versuche verschiedener Autoren eine befriedigende Erklärung finden könnten.

Nach dem früher Angeführten scheint eine Analogie auch so weit zu bestehen, dass wie für die Eiweißkörper auch bei den Bakterien die wirksamsten agglutinierenden und koagulierenden Immunsera erhalten werden, wenn das molekulare Gefüge des Bakterienkörpers nicht allzusehr alteriert ist, sondern bei einer Zustandsänderung, die zwischen der nativen Form und dem Zerfall eine mittlere Phase einhält. Ist die gegebene Veränderung des molekularen Gefüges von diesem Zustande weit entfernt, hat der Abbau den reaktionsfähigen Anteil mitergriffen, so treten überhaupt keine Reaktionsprodukte bei der Immunisierung mehr auf (die früher angeführten Typhuskoaguline Picks). Damit kommen wir zu der Vorstellung, dass die präzipitogenen und die agglutinogenen Eigenschaften des Bakterienkörpers zwei verschiedenen Zustandsänderungen desselben Eiweißkörpers entsprechen. Ich habe darauf hingewiesen, dass es nicht leicht gelingen wird, scharf abgegrenzte Zustandsphasen des Bakterieneiweißes zu erhalten, die auch biologisch einheitlich wirken würden, also nur agglutinogen. Es wird daher stets Uebergänge geben, so dass die Immunprodukte nicht einheitlich sind. Damit findet die Thatsache, dass ein Bakterienderivat, das nach chemischen Begriffen als einheitlich anzusehen ist, ein mehrfach wirkendes Serum, ein agglutinierendes und ein präzipitierendes giebt, seine Erklärung, indem noch immer Zustandsphasen bestehen, welche teils dem nativen Bakterieneiweiß, teils dem seiner Derivate entspricht. Mit Berücksichtigung der bereits früher hervorgehobenen Unterschiede des tierischen Organismus ist auch die Möglichkeit vorhanden, dass die jeweiligen Immunprodukte eines und desselben Eiweißkörpers verschieden sind. Es ist auch möglich, dass die verschiedenen Reaktionsprodukte chemische Differenzen zeigen und sich scharf trennen lassen, wie es bei der von Pick gefundenen Trennung der Agglutinine und Koaguline im Pferdeserum der Fall ist. Für die chemische Differenz wird höchstwahrscheinlich der Zustand und die Zustandänderung des nativen Eiweißes, seiner Eiweißkörper, der molekulare Bau des Derivats u. s. w. von Bedeutung sein. Biologisch hängen die Substanzen doch von der Spezifität des Eiweißkörpers ab, von dem sie abstammen, und der Reaktionsvorgang ist derselbe. Ich kann hier nur dieselbe Formulierung bezüglich des Verhältnisses der Agglutinine und Präzipitine wiederholen, wie ich dieselbe an anderer Stelle[97] bereits ausgesprochen habe. »Unter Acceptierung dieser Anschauungen würde demnach der Streit über die Verschiedenheit oder Identität der agglutinogenen und der präzipitogenen (koagulinogenen) Substanz der Bakterien sozusagen müßig erscheinen; die chemische Verschiedenheit gestattet weder die Annahme, dass die Substanzen selbstständig im Bakterieneiweiß vorgebildet sind, noch, dass sie identisch sind; als Derivate desselben nativen Eiweiß lösen sie biologisch Reaktionsprodukte aus, die auf den jeweiligen Zustand des

Bakterieneiweißes oder seiner reagierenden Derivate gleichsinnig und spezifisch einwirken.«

Agglutination und Präzipitation als Teilerscheinungen einer identischen biologischen Reaktion desselben Eiweißes finden wir nur bei den Bakterien; BORDET hatte seinerzeit die agglutinierende und präzipitierende Eigenschaft des Choleraimmunserums analogisiert mit denen eines Blutkörperchen (Hühnerblut) agglutinierenden Immunserums, und die präzipitierende Wirkung desselben auf die im Serum (Hühnerserum) enthaltenen Eiweißkörper; FORD[98] hat diese Analogisierung bereits als unzutreffend bezeichnet und ganz richtig nur eine Lösung von Blutkörperchen als das Paralogon zum Bakterienfiltrat erkannt; daher haben die Agglutinine der roten Blutkörperchen mit den Präzipitinen des Blutserums zunächst keine Beziehung. Die Bakterien und ihr flüssiges Nährsubstrat allein sind in gewisser Beziehung adäquat spezifisch.

Litteratur.

Die bei einzelnen Autoren verwiesene Nummer bezieht sich auf das Litteraturverzeichnis nach dem Abschnitt VI.

[1] BORDET, Sur l'action des sérums préventifs. Ann. Pasteur, 1896. — [2] WIDAL & SICARD, La réaction agglutinante sur les bacilles morts. Soc. de biol., 1897, p. 116. — Dies., Étude sur le sérodiagnostic. Ann. Pasteur, 1897. — [3] VAN DER VELDE, Influence de la chaleur etc. Bull. de l'acad. roy. de méd. Belg., 27. mars 1897. — [4] R. KRAUS, Ueber spezif. Reaktionen in keimfreien Filtraten etc. Wien. klin. Woch., 1897. — [5] NICOLLE, Recherches sur la substance agglutinée. Ann. Pasteur, 1898, t. 12, p. 161. — [6] LEVY & BRUNS, Nr. 94. — [7] RODELLA, Nr. 154. — [8] WINTERBERG, Untersuchungen über das Typhusagglutinin u. die agglutinierbare Substanz d. Typhusb. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 32, S. 375. — [9] PICK, Zur Kenntnis der Immunkörper. I., II. u. III. Mitt. Hoffmeisters Beiträge, 1901, Bd. 1. — [10] BRIEGER & SCHÜTZE, Nr. 34. — [11] BRIEGER & MAYER, Nr. 85. — [12] RODET & LAGRIFOUL, Nr. 99 u. Journ. de phys. and path. gén., 1902 juillet. — [13] KRAUS & JOACHIM, C. f. Bakt., 1904, Bd. 37. — [14] MALVOZ, Étud. sur l'agglut. Ann. Past., 1897, t. 11. — [15] AL. CAREGA, Ueb. d. akt. Subst. von B. coli. C. f. Bakt., Bd. 34, Nr. 4. — [16] A. JOOS, Untersuchungen über die verschiedenen Agglutinine des Typhusserums. Centralbl. f. Bakt., 1903. Bd. 33, S. 762. — [17] EISENBERG & VOLK, Untersuchungen über die Agglutination. Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40, S. 267. — [18] KIERSTEIN, Ueber Beeinflussung der Agglutinierbarkeit von Bakterien, insbes. von Typhusb. Ztschr. f. Hyg., Bd. 46, S. 229. — [19] A. WASSERMANN, Ueber Agglutinine u. Präzipitine. Ztschr. f. Hyg., Bd. 42, S. 267. — Ders., Ueber ein neues Diphtherieserum. Deutsche med. Woch., 1902, S. 785. — [20] KOLLE & GOTSCHLICH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 44. — [21] DINEUR, Recherches sur le mécanisme de l'agglutination du bac. typhique. Bull. de l'académie roy. de méd. de Belgique, 1898. — [22] HARRISON, The agglutinating substance. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30, S. 115. — [23] DEFALLE, Sur le rôle de l'enveloppe des microbes dans l'agglutination. Ann. Pasteur, 1902, p. 756. — [24] TH. SMITH & A. L. REAGH, The non-identity of agglutinins acting upon the flagella and upon the body of bacteria. Americ. assoc. of Pathologists, Washington, may 1903; Studies from the Rockfeller Institute, 1904, vol. 1. — [25] l. c., Nr. 45. — [26] JOACHIM, Ueber das quantitative Verhalten der Eiweißkörper in menschl. u. tier. Flüssigkeiten. K. k. Ges. d. Aerzte in Wien, 16. Mai 1902 u. Wiener klin. Woch., 1902, S. 565. — [27] BELJAEFF, Ueber einige Eigenschaften agglutinierender sowie anderer spezif. Serumarten. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Nr. 445. — [28] ACHARD & BENSAUDE, Bensaude thèse, Paris 1897. — [29] RODHAIN, Beitrag zur Kenntnis der wirksamen Substanzen des Antistreptokokkenserums. Hofmeisters Beiträge, Bd. 3, S. 451. — [30] LIPSCHÜTZ, l. c. Nr. 223. — [31] WALKER, Journal of exper. med., 1901, vol. 5. — [32] THELLUNG, Nr. 333c. — [33] ROMBERG, Nr. 331. — [34] ASAKAWA, Ueber das Wesen der Agglutination etc. Ztschr. f. Hyg., Bd. 45, S. 93. — [35] ALEXIS WERNER & S. ISMAILOVA, Sur la nature chimique de la substance agglutinante du sérum typhique. Soc. de biol., 13. VI. 1903. — [36] E. JACOBSTHAL, Ueber trockene Konservierung agglutinierender und präzipitierender Sera. Arch. f. Hyg., Bd. 48, S. 207. — [37] SCHWONER, Wien. klin. Wochenschr., 1902, S. 1274. — [38] LIPSTEIN, Deutsche med. Wochenschr., 1902. — [39] SHIGA, Weitere Studien über den Dysenteriebacillus. Ztschr. f. Hyg., Bd. 41,

S. 355. — [40] O. Bail, l. c. Nr. 43. — Ders., Versuche üb Typhusagglut. u. -Präzipit. Arch. f. Hyg., Bd. 42. — [41] Grünbaum, Theorie of immun. III. lect. Lancet, 1903, vol. 2, p. 944. — [42] Volk & de Walle, Ueb. Hemmungserscheinung bei frischen Immunseris. Wien. klin. Woch., 1902, S. 1305. — [42a] Scheller, Exper. Beitr. z. Agglutin. Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 36. — [42b] Kraus, Wien. klin. Woch., 1901, S. 1191, Disk. — [43] Joos, Untersuchungen über d. Mechanismus d. Agglutination. Ztschr. f. Hyg., Bd. 36, S. 422. — [44] Bordet, Sur le méchanisme de l'agglutination. Ann. Pasteur, 1899. — [45] Friedberger, Untersuchungen über die Bedeutung der Salze für die Agglutination. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30, Nr. 8. — Ders., Ueber die Wirkungsweise anorganischer Salze u. organischer Krystalloide auf die Agglutination der Bakterien. Ebd., Bd. 31, S. 109. — [46] Joos, Ueber die Bedeutung anorganischer Salze für die Agglutination der Bakterien. Ebd., 1901, Bd. 30, Nr. 23. — Ders., Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutinat. II. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 203. — [47] Ph. Eisenberg, Ueber die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 259. — [48] Altobelli & Memmo, Ueber die Erscheinung der Agglutination. Ebd., Bd. 31. — [49] W. Pauli, Untersuchungen über physikalische Zustandsänderungen der Colloide. Hofmeisters Beiträge, Bd. 3, S. 225; Bd. 5, S. 27. — [50] Förster, l. c. Nr. 10. — [51] Hahn & Trommsdorf, Ueber Agglutinine. Münch. med. Woch., 1900, S. 413. — [52] Landsteiner & Jagič, Ueber die Verbindungen u. die Entstehung von Immunkörpern. Münch. med. Woch., 1903, S. 764. — [53] Sv. Arrhenius, Die Anwendung der physikalischen Chemie auf die Serumtherapie. Arb. aus d. deutsch. Reichsgesundheitsamte, Bd. 20, S. 559. — [54] Kraus & Eisenberg, Ueber Immunisierung mit Immunsubstanzen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 208. — [55] Neisser & Lubowski, Lässt sich durch Einspritzung agglutinierter Typhusbazillen eine Agglutininproduktion hervorrufen? Ebd., 1901, Bd. 30, S. 483. — [56] Rehns, Contributions à l'étude de l'immun. acquise. Soc. de biol., 1900, S. 1058. — [56a] Wassermann, Kongress f. Hygiene in Brüssel 1903 u. d. Handbuch Bd. IV. — [57] Landsteiner, l. c. — [58] J. Rodet, Sur l'agglutination du B. coli et du bacille typhique. I. Sur les races du bact. coli au point de vue de leur pouvoir agglutinative. Journ. d. phys. et path. gén., 1899, t. 1, p. 806. — Ders., Sur l'agglutination du bacille d'Eberth et du B. coli, II. mém., Bacilles typhiques cadavériques. Ibid., 1900, t. 2. — [59] H. E. Durham, Some theoretical considerations upon the nature of Agglutinins etc. Journ. of exper. med., vol. 5, p. 353. — [60] Schmidt, Clairmont, Paltauf, s. Agglut. d. Kapselbaz. — [61] Kretz, l. c. 240. — [62] Achard & Bensaude, Sur l'agglutination des divers échantillons du bac. d'Eberth. Soc. de biol., 1896, p. 940. — [63] Kolle, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 9. — [64] Johnston & Mac Taggart, Brit. med. Journ., 1898, p. 1936. — [65] van der Velde, Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique, 1897, t. 11, Nr. 3. — [66] Mills, De la méthode de la serodiagnostic. XII. internat. med. Kongress, Moskau 1898. — [67] Nicolle & Trénel, Recherches sur le phénomène de l'agglutination. Ann. Pasteur, 1902, p. 562. — [68] J. Courmont, Bacilles d'Eberth dans le sang des typhiques. Journ. de phys. et pathol. générale, 1902, p. 155. — [69] Sacquépée, Variabilité de l'aptitude agglutinative de bacille d'Eberth. Ann. Pasteur, 1901, t. 4. — [70] Rehns, Mesure de l'agglutinabilité du bac. typhique. Soc. de biol., 21. XII. 1901. — [71] Bancel, De la non-agglutinabilité primitive des quelques bacilles d'Eberth. Journ. de phys. et pathol. gén., 1902, p. 519. — [72] Remy, Contribution à l'étude de la fièvre typhoide et de son bacille. Ann. Pasteur, 1901, c. 3. — [73] Cambier, Emery, Revue d'Igiène, février 1902, nr. 1903 citiert bei Bancel. — [74] Tarchetti, Sul valore della serodiagnosi nell' infezione tifoide. Clin. med. ital., 1899, p. 16. — [75] Smith & Tennant, l. c. — [76] Mc. Weeney, Royal acad. of med. in Irland, 13. I. 1899. Brit. med. Journ., 11. Febr. 1899. — [77] Ch. Lesieur, Rapports entre l'agglutinabilité et la mobilité des bacilles d'Eberth. Journ. de phys. et pathol. gén., 1903, t. 5, p. 539. — [78] P. Th. Müller, Ueber die Immunisierung des Typhusbac. gegen spezifische Agglutinine. Münch. med. Woch., 1903, Nr. 2. — [79] Ph. Eisenberg, Anpassung der Bakterien an die Abwehrkräfte des Organismus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 739. — [80] R. Schmidt, Zur Kenntnis der »Paratyphusbacillosen«. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 50. — [81] Korte, l. c. 241. — [82] Ransom & Kitashima, Untersuchungen über die Agglutinationsfähigkeit der Choleravibrionen durch Cholera-serum. Deutsche med. Woch., 1898, S. 293. — [83] Cole Refus, Ueber die Agglutination verschiedener Typhusstämme. Ztschr. f. Hyg., Bd. 46. — [84] E. W. Walker, Immunisation against immune serum. Journ. of path. and bact., 1902, vol. 8. — [85] Fr. Hamburger, Ueber spezifische Virulenzsteigerung in vitro. Wiener klin. Wochenschr., 1903, Nr. 4. — [86] Pfeiffer, l. c. — [87] Pfeiffer & Friedberger, Ueb. d. Wesen d. Bakterienvirulenz nach Untersuch. an Choleravibrionen. Berl.

klin. Woch., 1902, S. 581. — [88] ERICH COHN, Ueber die Immunisierung von Typhusbazillen gegen die baktericiden Kräfte des Serums. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 45, S. 61. — [88a] NICOLLE, L'agglutination spontanée des cultures, ses rapports avec l'agglutination par les sérums. Soc. de biol., 12. XII. 1898. — [89] R. KRAUS, Ueber diagnostische Verwertbarkeit der spezifischen Niederschläge. Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 29. — [90] KRAUS & SENG, Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Agglutination. Ebd., 1899, Nr. 1. — [91] NEUFELD, Nr. 25. — [92] RADZIEVSKY, l. c. Nr. 215. — [93] KRAUS & PIRQUET, Weit. Untersuchungen über spez. Niederschläge. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 60. — [94] RODET, Sur l'agglutinine des sérums normaux. Soc. de biol., 1903, p. 1628. — [95] KRAUS, Zur Theorie der Agglutination. Ztschr. f. Heilk., Abt. f. inn. Med., Bd. 23. — [96] OBERMAYER & PICK, Ueber den Einfluss physikalischer und chemischer Zustandsänderungen präzipitinogener Substanzen auf die Bildung von Immunpräzipitinen. K. k. Gesellsch. d. Aerzte in Wien, 22. Mai 1903; Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 22. — Dies., Beiträge zur Präzipitinbildung (Art- und Zustandsspezifizität, Beeinflussung der chemischen Eigenart des Tierkörpers). Ebd., 1904, S. 265. — [97] R. PALTAUF, Ueber Agglutination und Präzipitation. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 50. — [98] FORD, Beitrag zur Lehre von den Hämagglutininen. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 363.

IX. Die Theorieen über die Agglutination.

Mit den Erörterungen über das Verhältnis zwischen Agglutination und Präzipitation, wonach die erstere als ein Aequivalent der letzteren in Bezug auf Bakterieneiweiß resp. seiner Derivate zu betrachten ist, ergiebt sich bereits eine prinzipielle Entscheidung über das Wesen der Agglutination, wenn auch noch nicht eine Erklärung für den Mechanismus des Zustandekommens des Phänomens. Mit dieser Auffassung fallen alle Vorstellungen von Schutzwirkung, von Präparation für die Wirkung der Alexine, für Immunität (gegen Krankheitserreger) oder der Selbstverteidigung (réaction de défense) welche man für die Bakteriumagglutination entwickelt hatte, ja auch die eines Zeichens einer vorausgegangenen Infektion (réaction d'infection), kurz alle Beziehungen, die sich auf Bakterienschädigung, Virulenz, Krankheitserregung und ihre Gegenwehr beziehen — sie ist nur als Zeichen für die Resorption von Bakterienkörpersubstanzen, für die nicht giftigen Eiweißbestandteile der Bakterienzelle ohne Beziehung zu einer Virulenz u. s. w. zu betrachten. Unter natürlichen Verhältnissen wird dieselbe allerdings auch zum Zeichen d'infection, ob ein spezifisches, das hängt von der jeweiligen Natur und Art der bakteriellen Substanzen ab; sie ist keine Immunitätsreaktion im Sinne von Krankheitsschutz, sondern nur insoweit als man die Reaktion auf antigene Substanzen überhaupt gemeinsam als Immunitätsreaktion bezeichnet, in welchem Sinne ja auch die Antikörper auf Eiweißkörper überhaupt darunter einbezogen werden.

Nachdem die Vereinigung von agglutinabler Substanz und Agglutinin als chemische Verbindung zu betrachten ist, so muss jede Theorie des Phänomens mit dieser Thatsache in Einklang gebracht werden. Sämtliche Theorieen mehr oder weniger teilen sich in zwei Gruppen; in der einen werden morphologische oder aus gewissen Erscheinungen erschlossene Veränderungen und Vorgänge außen oder an den Bakterienzellen als Ursache angenommen, in der anderen wird hauptsächlich auf chemische oder physikalische Zustandsänderungen oder auf beide rekurriert.

Bekanntlich ging die erste Vorstellung GRUBERS über den Mechanismus des Vorganges von der Annahme aus, dass die Bakterien klebrig werden und dadurch bei Berührung aneinander verkleben und auf diese Weise sich Haufen bilden. Allerdings könnte auch eine chemische Verbindung zwischen Agglutinin und agglutinabler Substanz Veränderungen

an den Bakterienhüllen setzen, durch welche letztere klebrig werden, die Bakterien ihre Beweglichkeit verlieren. GRUBERS Hypothese konnte bei den beweglichen Bakterien mit der einen Annahme des Klebrigwerdens auch die Haufenbildung erklären, indem die beweglichen Bakterien aneinanderstoßen und aneinander kleben bleiben. Da aber weder Veränderungen an den Geißeln der beweglichen Bakterien, noch auch eine Verquellung der Zwischensubstanz bei dem Fadenwachstum zu sehen ist, gab GRUBER selbst zu, dass seine Erklärung nicht zutreffend sei; er modifizierte dieselbe dahin, dass, wie Stoffe aus den Filtraten alter Kulturen durch die Immunsera gefällt werden, auch in den Bakterienmembranen gewisse Bestandteile unlöslich werden, wodurch die Membranen schrumpfen, teils Stoffe ausgeschieden werden, und so auf der Oberfläche der Bakterien klebrige Rauhigkeiten entstehen. Das Klebrigwerden resp. Unlöslichwerden der äußeren Membranschichten mache auch ohne weiteres das Fadenwachstum verständlich. GRUBER rekurriert schließlich auf die Agglutination roter Blutkörperchen, wobei dieselben thatsächlich auffallende Veränderungen zeigen, welche für eine klebrige Beschaffenheit sprechen könnten, so das Aneinanderhaften der Körperchen, wobei die Zellen sich zu elliptischen und länglichen Formen verziehen und bei Druck schwer voneinander zu trennen sind. Doch besteht, wie man bei Gemengen von zweierlei Blutkörperchen unter Einwirkung eines nur die eine Art beeinflussenden Immunserums deutlich sehen kann, auch hier keine allseitig zur Geltung kommende Klebrigkeit, indem nur die beeinflussten Blutkörperchen aneinander kleben, nicht aber Verklebung derselben mit normalen, unbeeinflussten zustande kommt (BORDET[3], R. KRAUS[4]). Es geht daraus hervor, dass die anscheinende Klebrigkeit der einen keine absolute Eigenschaft derselben ist. Für die Agglutination von Ricin, Abrin und Krotin, bei welcher GRUBER[2] annimmt, dass ein Eiweißkörper des Stromas der Blutkörperchen in einen schwer löslichen, klebrigen Eiweißstoff umgewandelt wird, hat MÜLLER[4] nachgewiesen, dass aus den roten Blutkörperchen hyaline Kugeln austreten, so dass er geneigt ist, in dieser ausgetretenen Substanz die Ursache für die Agglutination zu sehen. Somit würde auch die Analogie, die GRUBER in seiner modifizierten Theorie heranzieht, nicht vollständig stimmen. Außerdem ergeben sich für die Erklärung der Haufenbildung in dem Falle des raschen Eintretens der Immobilisierung der Bakterien dieselben Schwierigkeiten, welche er gegenüber PFEIFFERS[6] Annahme von Paralysinen geltend gemacht hat, gegen Stoffe, welche die Bewegungsfähigkeit der Bakterien aufheben sollten. Solche Substanzen könnten bei unbeweglichen Mikroorganismen, wie GRUBER in seiner Erwiderung hervorhob, ja keine Wirkung ausüben, und doch bilden auch solche Häufchen. Bei primärer Immobilisierung der Bakterien, die plötzlich, teilweise ohne komplette Haufenbildung, durch ein starkes Agglutinin hervorgerufen werden kann, müsste man, die Klebrigkeit selbst angenommen, gegen GRUBER denselben Einwurf erheben und für die Haufenbildung noch eine andere Ursache annehmen, ähnlich wie GRUBER für die Agglutination unbeweglicher Bakterien überhaupt in Flüssigkeitsströmungen zufälliger Art die Möglichkeit für Annäherung und Berührung der Bakterien mit folgender Agglutination suchte. Nahe der Theorie GRUBERS stand jene NICOLLES[7]. Er nahm an, dass die agglutinable Substanz, die in den Kulturfiltraten frei enthalten ist, sich in der Bakterienmembran oder in den peripheren Lagen derselben finde; wie in der Flüssigkeit, so sei auch die agglutinable Substanz der Hüllen für

: Einwirkung des Agglutinins empfänglich; unter dieser Einwirkung ıwillt die Außenschicht an, wird sichtbar und klebt sich an die der aachbarten Bakterien an. NICOLLE sieht demnach als Wesen der :glutination eine Koagulation und Verklebung der Außenschichten unter m Einfluss des agglutinierenden Serums. NICOLLE hat sich später RDETS Ansicht eines rein physikalischen Vorganges angeschlossen)c. d. biol. 1901) um später doch wieder auf die Bedeutung der Be-:glichkeit und der Cilien zurückzukommen (1902 vergleiche VIa). Wie e Vorstellung GRUBERS, so fällt auch die Theorie NICOLLES mit der ıatsache, dass keine morphologischen Veränderungen der Hüllen und rer Anhänge, der Geißeln, zu sehen sind, dass überhaupt eine klebrige schaffenheit der Membranen durchaus nicht bei der Beobachtung des ıänomens immer zur Ansicht kommt, worauf PFEIFFER & KOLLE iner Zeit bereits aufmerksam gemacht haben. In neuerer Zeit hat SAKAWA[9] für die Klebrigkeit der Bakterien die Anlagerung des kleb-;en Agglutinoglobulin beschuldigt, ohne experimentelle Beweise zu bringen. Die Theorie DINEURS[10], welche sich ausschließlich auf die anahme einer Veränderung der Geißeln stützt, bedarf keiner weiteren iskussion, indem Agglutination auch bei geißellosen Mikroben und bei :ißeltragenden ohne jegliche Veränderung an den Geißeln zustande)mmt.

Der Anschauungen von EMMERICH & LÖW[11—13], ebenso der von ALVOZ[14] wurde bereits Erwähnung gethan (S. 668). Auch KÖHLERS[15] anahme von chemischen Substanzen als Ursache der Agglutination muss)gelehnt werden, da sie mit so vielen Thatsachen unvereinbar ist.

Ich[16] habe (1897) die Entdeckung KRAUS'[17] mit dem Mechanismus der gglutination in Beziehung gebracht und war dazu zunächst veranlasst orden, weil auch unbewegliche Bakterien, die im hängenden Tropfen :ine Spur von Bewegung zeigen, wie Pneumobazillen und Pestbazillen, ;glutiniert werden können. Bei beweglichen Bakterien, und nur bei lchen war die Agglutinatinationserscheinung zunächst beobachtet orden, konnte die Haufenbildung durch eine gewisse Alteration des ıkterienleibes erklärt werden (Klebrigwerden), nicht aber bei unbe-eglichen; »wohl aber würde ein in den Flüssigkeiten vor sich gehender erinnungsvorgang dieselbe hervorrufen können und auch mit der Unab-ıngigkeit des Vorganges der Agglutination selbst vom Leben der Bak-rien (WIDAL) in Uebereinstimmung stehen«. Meine Anschauung wurde lgemein so citiert, als ob ich ein rein mechanisches Mitgerissenwerden :r letzteren durch in der Flüssigkeit frei entstandene Niederschläge ıgenommen hätte. Diese Vorstellung, welche mit der Spezifizität der gglutination im Widerspruch gestanden wäre — mechanisches Mit-:ißen würde ja eine Spezifizität ausschließen — habe ich jedoch nie ehabt, wofür ich meine zweite darauf bezügliche Aeußerung anführen öchte. In einer Diskussion mit GRUBER, in welcher er sich gegen ne Beziehung der Niederschlagsbildungen zur Agglutination aussprach ıd für seine Vorstellung von der Alteration der Bakterienhüllen ein-ıt, bemerkte ich[18] zunächst, dass beide Hypothesen nicht absolut un-ereinbar seien; die Unsichtbarkeit des Niederschlages sei kein Argu-ument gegen seine Existenz, die Klebrigkeit der Bakterien könne man icht sehen, sei nur Annahme, es sei dermalen, fuhr ich fort, »noch icht auszuschließen, ob nicht durch das Serum eine Substanz aus den Bakterien ausgezogen werde, welche mit einer im Serum vorhandenen sozusagen gerinne, wobei die Bakterien eine Veränderung im Sinne des

Klebrigwerdens erleiden könnten; bei diesem Vorgange werden die letzteren immobilisiert und in Häufchen zusammengeballt. Damit war zweifellos eine Gerinnselbildung in der unmittelbarsten Nähe, an der Oberfläche der Bakterien, angenommen und nicht das Entstehen von Niederschlägen frei in der Flüssigkeit, durch welche die Bakterien »eingefangen« werden sollten. Die Vorstellung ging im Gegenteil dahin, dass die Niederschläge an den Bakterien sozusagen als Zentren der Niederschlagsbildung entstehen, ähnlich wie bei der Fibringerinnung die ersten Fibrinfäden an den weißen Blutkörperchen aufschießen. Konfluenz kleinster Gerinnselbildungen und allmähliche Kontraktion derselben könnte ganz allgemein für bewegliche wie für unbewegliche Bakterien die Häufchenbildung erklären.

Allerdings haben KRAUS & SENG[19], die für Niederschlagsbildungen als den einheitlichen Vorgang bei der nichtspezifischen und bei der spezifischen Agglutination eingetreten sind, unter ihren Versuchen solche, bei denen der Niederschlag in der Flüssigkeit entsteht und die suspendierten Teilchen mitgerissen werden. Karmin, Ultramarin werden in Bouillonaufschwemmung durch Alkohol gefällt, nicht aus wässeriger Aufschwemmung; Alkohol erzeugt in der Bouillon Niederschläge. NICOLLE hat auch gezeigt, dass die Bakterienpräzipitine imstande sind, feinst suspendierte Teilchen mitzureißen: Talk in Typhusbouillonfiltrat suspendiert wird durch das Immunserum mit den auftretenden Präzipitaten niedergeschlagen. KRAUS & SENG haben aber auch Versuche, bei denen der Niederschlag zunächst nur in der nächsten Umgebung der suspendierten Teilchen entsteht, wie bei der wässerigen Aufschwemmung von Tusche, welche durch Alkohol gefällt wird. Hier haftet Gummi an den feinsten Tuschteilchen, der allerdings mit der Zeit auch in der ganzen Flüssigkeit diffundiert, zunächst aber an den Tuschkörnchen und ihrer nächsten Umgebung am reichlichsten vorhanden ist. Durch die Fällung des Gummi durch den Alkohol kommt es zur Niederschlagsbildung, wobei die Tuschkörnchen zu Flocken zusammengeballt werden, weil die Niederschläge sich an ihnen und in ihrer nächsten Umgebung entwickeln.

So ging auch unsere Vorstellung dahin, dass in ähnlicher Weise durch Niederschlagsbildungen, die von den Bakterien unter der Einwirkung des Agglutinins entstehen und sich allmählich verdichten, die Häufchenbildung, die »Agglutination« zustande kommt. Dabei würden sich die Bakterien nicht rein »passiv« verhalten, wie bei in der Flüssigkeit frei entstehenden Niederschlägen, sondern da der Niederschlag unter Beteiligung von in und an den Bakterien vorhandenen Substanzen entsteht, daran aktiv beteiligt sein*). Die leichtere, vielleicht konstante Diffusion der agglutinablen Substanz (RODET & LAGRIFOUL[20]) könnte die Ursache dafür sein, dass manche Bakterienarten der Agglutination so leicht zugänglich sind, während andere sich fast refraktär verhalten. Sehr wichtig sind für diese Frage die Untersuchungsergebnisse LÖWITS, dem es gelungen ist, zwischen den agglutinierten Mikroben stets eine homogene, die Mikroben untereinander verbindende Zwischensubstanz durch Färbung nachzuweisen. LÖWIT[21] konnte ferner bereits nach kurzer

*) Hierher wäre vielleicht auch der jüngst von NEISSER & FRIEDMANN, von BECHHOLD angegebene Versuch zu rechnen, in welchem mit Bleinitrat behandelte mehrmals gewaschene und wieder in Wasser aufgeschwemmte Bakterien durch Schwefelwasserstoff ausgefällt — agglutiniert werden; mikroskopisch zeigen derartig behandelte Typhusbazillen an den Polen schwarze Körnchen.

:wirkung des Agglutinins (entsprechend der von EISENBERG & VOLK[22] riesenen rasch eintretenden chemischen Bindung) an noch isolierten kterien rosa oder rotviolett gefärbte Anhängsel von verschiedener Form bachten, die sowohl in Kontrollpräparaten ohne Agglutinin, als auch, nn Desagglutination eingetreten war, fehlten. Wärme, Säure, Alkali, lche Desagglutination hervorrufen, bringen auch die Zwischensubstanz den agglutinierten Haufen, die Anhängsel an den isolierten Mikroben n Verschwinden. Mit diesem Befunde LÖWITS fällt eines der Hauptumente, welche gegen die Theorie erhoben worden sind, dass man nlich die Niederschläge nicht sehe (GRUBER, MYERS[23] u. a.). LÖWIT nmt auch zu dem Schlusse, dass die an den Mikroben und vielleicht :h frei entstehenden, tinktoriell nachweisbaren Niederschläge bei der glutination »als die Ursache der Verbindung der Mikroben unterander« und als »ein wesentliches Moment der Agglutination« angeochen werden dürfen.

Andere Einwürfe wie der von NEUFELD[24] u. a. erhobene, dass die zipitatniederschläge sich erst nach Stunden entwickeln, während die glutinationsflocken in kurzer Zeit auftreten, sind wohl nicht als stich-.tig zu bezeichnen, da es ganz klar ist, dass jene aus vielleicht ums usendfache kleineren Partikeln sich entwickelnden Aggregate viel länger uchen, um bis zu makroskopisch sichtbaren Flocken heranzuwachsen, wenn sie an den um so viel größeren Bakterien entstehen, deren spension bereits eine trübe, wenigstens opaleszente Flüssigkeit darllt. Auch ein anderes Moment, welches speziell NEUFELD auf Grund ner Studien an Pneumokokken gegen die Niederschlagstheorie anırt, verliert an Bedeutung, nämlich die Thatsache, dass bei der Pneumokken- (auch bei Streptokokken-) Agglutination durchaus keine regellose einanderlagerung der Kokken sich finde, sondern dass sich dieselben dem natürlichen Wachstum analogen Verbänden aneinander lagern. e LÖWIT die Niederschlagsbildungen an den Bakterienenden als »Anıgsel« fand, so wird analog bei den genannten Kokken auch der l, mit welchem der Coccus im normalen Verband bleibt, diejenige :lle der Bakterienzelle sein, an welcher der Austritt der agglutinablen bstanz und die Wirkung des Agglutinins statthat, ebenso wie die Pole : Bazillen die weniger widerstandsfähigen Punkte darstellen, was am tlichsten bei der Plasmoptyse zum Ausdruck kommt. Es dürfte sich ht leugnen lassen, dass die »Niederschlagstheorie« durch den Nachis von Niederschlägen eine wesentliche Förderung und Stütze erıren hat. Geht man auf die elementaren Vorgänge zurück, unter lchen diese Niederschläge entstehen, so subsummiert sich diese Theorie ch der chemisch-physikalischen, deren Grundlagen im folgenden beochen werden sollen.

Die Erklärung des Agglutinationsphänomens wäre zweifellos leichter, nn uns die feineren Vorgänge bei den Niederschlagsbildungen überupt bekannt wären; die großen Verschiedenheiten, welche Niederläge zeigen, dürften nicht allein von der Natur des Niederschlages, ndern gleichzeitig auch von gewissen physikalischen Faktoren, wie nsistenz, spezifisches Gewicht, Form u. s. w. abhängen. BORDET[3] hat n auch eine andere Art der Niederschlagsbildung als die durch emische Vorgänge zur Erklärung herangezogen; er sah anfänglich 896)[25] den Vorgang als einen rein physikalischen an, da auch tote akterien, unbewegliche Zellen das Phänomen zeigten und zweifellos ein vitaler Vorgang vorliegt; die aktive Serumsubstanz verändere die

Mikroben so, dass sie sich wie andere leblose Partikel verhielten, die in einer Flüssigkeit suspendiert sind und durch leichte Einflüsse unter Haufenbildung ausfallen, welcher Prozess nach physikalischen Gesetzen abläuft. Die Präzipitation (Koagulation) des Serums durch die Kulturfiltrate ist ebenso eine Ausflockungserscheinung wie die Fällung der Thonerdesuspensionen durch Salze; die von DINEUR gemachte Beobachtung, dass die Agglutination durch Bewegung, Schütteln, beschleunigt werde, trifft auch bei nicht organisierten Suspensionen, bei Eiweißniederschlägen zu und bildet eine Analogie zu den Präzipitationserscheinungen. Als BORDET später (1899) die Bedeutung der Salze für die Agglutination erkannt hatte, zog er in ausgedehnterem Maße Niederschlagsbildungen, die nur auf physikalischen Ursachen beruhen, als Analogieen heran.

Sein für diese Auffassung maßgebender Versuch ist der des Ausbleibens einer Reagglutination, wenn man agglutinierte und abzentrifugierte Bakterien in destilliertem Wasser aufschwemmt, während auf Zusatz geringer Salzmengen neuerdings Agglutination eintritt. In diesem Versuche sieht er eine Analogie zur Ausfällung von Thon- u. s. w. Suspensionen durch Salze.

BORDET fußt hierbei auf der Anschauung DUCLAUXS[26] über den Vorgang der Koagulation überhaupt, wie dieselbe bekanntlich in kolloïdalen Lösungen häufig auftritt, seien es anorganische Sole oder Leim-Eiweißlösungen u. s. w.

In solchen kolloïdalen Flüssigkeiten entwickelt sich die Koagulation mit dem Aneinanderschließen, Agglomerieren der feinsten suspendierten, auch unter dem Mikroskop unsichtbarer Teilchen, die zunächst zu mikroskopischen Aggregaten, dann allmählich zu makroskopisch sichtbaren Flocken u. s. w. heranwachsen.

DUCLAUX bezieht sich auf die Koagulationerscheinung in klaren Flüssigkeiten, bei welchen durch TYNDALLS Versuch ihre Natur als Suspension feinster, mikroskopisch unsichtbarer Teilchen erwiesen ist. Hier erkennt man den Beginn der Koagulation an der Farbenveränderung, welche eintritt; z. B. einer Mastixlösnug, in dem hell- und tiefblaue Farbentöne auftreten, die durch rötliche schließlich zu mehr und mehr weißen übergehen. Während man früher unter dem Mikroskop keinerlei Partikel sehen konnte, treten jetzt feine Körnchenaggregate und allmählich mit dem freien Auge sichtbare Niederschläge auf. Gefärbte kolloïdale Lösungen wie Metallsolen (BREDIG[30], HENRI, LALOU, MAYER & STODEL) zeigen auch Farbwechsel, so geht die rote Farbe kolloïdalen Silbers durch tropfenweisen Zusatz von 10 % $NaNO_3$ ins Dunkelrote, Violette und Grauviolette über und wird schließlich grau.

Man kann im Sinne DUCLAUXS wirkliche »Agglutination« in klaren Flüssigkeiten hervorrufen — den gemeinhin als »Koagulation« bezeichnete Vorgang in Flüssigkeiten, welche außerordentlich fein verteilte Teilchen enthalten. In saurer, aber makroskopisch noch nicht geronnener Milch erkennt man mikroskopisch feinste Körnchen in Häufchen, die beginnende Kaseïnkoagulation. DUCLAUX stellt dieselbe in Analogie mit den Thon-, Mastix- u. s. w. Ausflockungen und findet keinen prinzipiellen Unterschied zwischen den mikrospisch sichtbaren Aggregaten und der makroskopischen Flockenbildung. Bei dieser Betrachtung ist auch die Kaseïnkoagulation eine Agglutination. Bei diesen Koagulationen spielen die Salze eine große Rolle; Spuren von Calciumchlorid erzeugen Koagulation einer Lösung von Schwefelantimon, von kolloïdaler Kieselsäure

einer Thonaufschwemmung, in der Milch bei Zusatz einer Spur von Lab; all diese Flüssigkeiten würden ohne den Zusatz der $CaCl_2$ ihre homogene Beschaffenheit bewahren. Diese Ausflockungen werden auf eine Aenderung der Molekularattraktion zurückgeführt, auf eine Störung der Oberflächenspannung zwischen den feinst suspendierten Körperchen und den umgebenden Flüssigkeiten. Daher bezeichnet auch BORDET die veränderte Molekularattraktion, welche nach DUCLAUX ganz allgemein die Ursache der Koagulationsphänomene darstellt, auch als die Ursache der Agglutination. DUCLAUX selbst bezeichnet die Agglutination als einen Koagulationsvorgang der Bakterienaufschwemmung — als die Vereinigung, Gruppierung von Teilchen, die früher gleichmäßig verteilt waren, verursacht infolge Störung der Adhäsionsverhältnisse zwischen Bakterienkörper und umgebender Flüssigkeit. Da es aber schwer ist, sich vorzustellen, fährt DUCLAUX fort, dass ein Bakterium gerade das Attraktionscentrum bildet, so wird man dahin gedrängt anzunehmen, dass in der Flüssigkeit eine koagulable Substanz vorhanden sei, in welcher die Punkte, an welchen die Koagulation beginnt, zu Zentren der Koagulation und der Zusammenziehung werden, wie bei der Fibringerinnung (traité de microbiologie, II, p. 107).

BORDET unterscheidet zwei Phasen, die erste *période d'impression*, Beeinflussung der noch isolierten Elemente von seiten des Agglutinins, und eine zweite — die *Agglutination proprement dite* — in der sich die Teilchen infolge der veränderten Molekularattraktion wie leblose Partikel verhalten und aggregieren.

Es wurde bereits angeführt, dass JOOS[27] (S. 742) insofern das Unzutreffende der Auffassung BORDETS hervorgehoben hat, als er zu zeigen versuchte, dass das Salz in die Verbindung der reagierenden Substanzen einträte; allerdings erfolgt die Bindung des Salzes nicht nach solchen quantitativen Verhältnissen, wie bei einer chemischen Verbindung, aber doch in einer so innigen Beziehung wie z. B. Kalksalze zum Fibrin. Bei der Klärung einer Thonsuspension durch Salze, bei der Koagulation eines Metallsols, bei der Koagulation organischer kolloïdaler Lösungen findet sich der fällende Zusatz im Coagulum nur in Spuren (infolge der Absorption), während bei der Agglutination das Salz in der Verbindung enthalten ist. Auch ist es gewiss nicht richtig, die Bedeutung des Salzes nur als Lösungsmittel für das Globulin, als Träger des Agglutinins, anzuerkennen, wie FURUKAWA[28], ASAKAWA[9] oder bereits vorher in ähnlicher Weise FISCHER[29] die Beziehung aufgefasst hat. Letzterer will in der Agglutination nur Folgen der außerordentlich labilen Lösungsverhältnisse des Globulins sehen; könnte bei konzentrierten Lösungen, beim unlöslichen Euglobulin vielleicht ein derartiges Verhalten ab und zu in Frage kommen, so ist eine derartige Annahme beim löslichen Pseudoglobulin (Typhusagglutinin des Pferdes), bei den starken Verdünnungen in physiologischer Kochsalzlösung gänzlich ausgeschlossen.

Die Untersuchungen von MILTON, CRENDIROPOULO & Miss SHELDON ARNOS[30] zeigen sogar, dass für gewisse Bakterien und ihr zugehöriges Agglutinin ein bestimmtes Salz wesentlich fördernd für die Agglutination wirkt, während andere dieselbe hemmen; so werden Choleravibrionen vom homologen Serum bei Anwesenheit minimaler Mengen von $CaCl_2$ in hoher Verdünnung agglutiniert, während für andere Vibrionen, die von demselben Serum auch agglutiniert werden, diese fördernde Wirkung nicht besteht.

Ferner ist BORDETS Analogie aus dem Grunde nicht stichhaltig, weil bei den Klärungen von Thonsuspensionen in Wasser, bei den Koagulationen von Solen durch oft sehr geringe Zusätze von Elektrolyten, sowie bei vielen Koagulationsvorgängen in kolloïdalen Lösungen keine chemischen Verbindungen entstehen; die geringe Menge des Salzes, besonders die große Verschiedenheit der die Koagulation erregenden Körper sprechen dafür. Nach SPRING[30a] sind die Salze desselben Metalls gleichwirksam und unabhängig von der Säure; auch der Grad der elektrischen Dissoziation scheint keinen Einfluss zu haben. Für die Agglutination dürfte kein Zweifel bestehen, dass eine chemische Bindung der agglutinablen Substanz und des Agglutinins besteht; ihre Existenz wurde zuerst von JOOS gegen BORDET betont und ist auch durch die Untersuchungen von ARRHENIUS[31] verifiziert worden. Demnach handelt es sich in der 1. Phase der Agglutination nicht nur um eine *impression* der Bakterien, sondern um einen chemischen Vorgang, der (S. 740) zur Bildung eines neuen Körpers führt.

W. PAULI hat anschließend an den Vortrag des Dr. KRAUS[4] in der morpholog.-physiologischen Gesellschaft in Wien vom 5. III. 1901 auf Beziehungen aufmerksam gemacht, welche die Agglutination mit Ausflockungserscheinungen in kolloïdalen Flüssigkeiten besitzt, und teilweise analoge Beobachtungen wie DUCLAUX angeführt; in seinen mir zur Benutzung an dieser Stelle überlassenen Ausführungen betont derselbe zunächst, dass zwei Erscheinungen bei der Agglutination im Interesse eines besseren Verständnisses des Prozesses auseinanderzuhalten wären: Die Oberflächenänderung an den Bakterien, durch welche dieselben die Eigenschaften eines frischgefällten freien Niederschlages erhalten, und das Zusammenballen der Bakterien zu Häufchen, eine Erscheinung, die mehr oder weniger den meisten Niederschlägen zukommt.

PAULI[32] erinnert an die Eiweiß- und Leimfällungen, bei welchen der Prozess oft geraume Zeit bis zu seiner Vollendung braucht, wobei die zuerst entstehenden Teilchen oft von außerordentlicher Feinheit sind, so dass tiefblaue Trübungen (beim Eiweiß) entstehen; unter allmählichem Zusammentreten dieser feinsten Teilchen geht die Trübung durch gelbliche und graurötliche Farbentöne in weiße, schließlich grobflockige Koagulation über. Bei diesem Uebergang kann man bei passend gewählten Versuchsbedingungen ein der Bakterienagglutination auffallend ähnliches Stadium fixieren, und zwar an den Ausflockungen in Leimlösungen durch Ammonsulfat. Wählt man die Konzentration von Leim und Salz so, dass der Beginn der Fällung in das Stadium der beginnenden Erstarrung der Gelatine fällt, so erkennt man die zarte Trübung unter dem Mikroskop aus kleinsten tröpfchenartigen Bildungen zusammengesetzt, die Häufchenbildung zeigen[33] (vergl. DUCLAUX).

In die Gruppe dieser Niederschlagsagglutination zählt PAULI auch das prächtige Phänomen der Ringbildung von Niederschlägen, die LIESEGANG in Gallerten erhalten hat.

Auf Chromsäureleimgallerte entsteht durch einen Tropfen Silbernitrat ein System konzentrischer Ringe von Chromsilber. Hier wird alles entstehende Chromsilber in den Bereich des Niederschlagsringes einbezogen, so dass die Gallerte der Umgebung an Chrom verarmt; durch die freie Zone diffundiert Silberlösung bis wieder genügendes Niederschlagsmaterial vorhanden ist; so entsteht ein System konzentrischer Ringe.

Das System des Zusammenflockens einmal gebildeter Niederschlagsteilchen lässt sich auch bei der Krystallbildung wahrnehmen; man

an beispielsweise bei der Bildung von Eiskrystallen auf einer eintig behauchten und von der anderen Seite abgekühlten Glasplatte ır schön sehen, wie die Eisblumen gegen die wasserbedeckte Fläche twährend infolge ihrer Anziehung auf die nächstliegenden Teilchen ts von einem mehrere Millimeter breiten, völlig trockenen, wasserɜien Hof umgeben bleiben.

»Es will mir scheinen als ob das Zusammenflocken von feinen Nierschlagsteilchen mit dem Zusammenfließen feinster Tröpfchen wesens:wandt sei, also eine Art Oberflächenspannungswirkung wäre, wobei : Grenzfläche von Flüssigkeit und Niederschlag sich verkleinert.«

»Viele abgeschiedene Niederschläge werden elektrische Ladungen haben nnen; infolge der gleichen elektrischen Ladung aller Flocken werden er nur Abstoßungskräfte bestehen, so dass keine die Fällung begünstigenden ktrischen Kräfte vorausgesetzt werden können. Verminderung der eleksehen Ladung wird die Agglutination der Teilchen begünstigen. Im ne einer Umladung oder teilweisen Entladung von kolloïden Teilchen iher Verstärkung der Agglutination) können Salzionen wirken und darauf rd wohl ihre Rolle bei der Agglutination in der Hauptsache zu beziehen sein.«

»Einen Wesensunterschied zwischen dem Zusammenflocken iner Niederschläge und der Agglutination von Bakterien kann ich cht finden und eine jede Theorie der Bakterienagglutination wird mit eser inneren Verwandtschaft rechnen müssen.«

Diese Ausführungen PAULIS beziehen sich sowie die DUCLAUX', wenn m dieselben auf die Agglutination anwendet, mehrweniger auf die reite Phase derselben, auf die Flocken- resp. Haufenbildung.

Da ist es zweifellos richtig, dass die Ausflockungen und Koagulationsscheinungen von Kolloïden, welche teils durch Elektrolyte, teils durch olloïde erfolgen, viel Aehnlichkeiten mit dem Vorgange bei der Agglu-ation und Präzipitation besitzen.

Ausflockungen von Kolloïden durch Kolloïde hat GRAHAM[34] bereits angeben (Leim durch Gummi arabicum) und zwar fällen sich elektrisch verieden geladene Kolloïde (HARDY[35]) aus ihren Lösungen (LINDNER & PICTON[36]); ch BILTZ[37] besteht ferner eine gewisse »Aequivalenz« zwischen negativem d positivem Kolloïd; es sind innerhalb gewisser Grenzen bestimmte Mengen ler Art von Kolloïd zur Fällung notwendig.

Die Analogieen lassen sich bekanntlich (»anorganische« Fermente, :EDIG[38]) weit führen.

So werden Hemmungserscheinungen der Ausflockung bei kolloïdalen Lösungen d Suspensionen in verschiedenen Kombinationen sowohl bei der Ausflockung rch Salze, als durch Kolloïde in ähnlicher Weise beobachtet werden, wie im Agglutinoïd. BILTZ fand, dass es nicht gleichgiltig ist, ob der Zusatz es fällenden Kolloïds auf einmal oder in Teildosen erfolge: zu große Mengen f einmal zugesetzt geben keinen Niederschlag, die halbe Menge in Portionen bt Niederschläge, die sich auch im Ueberschuß nicht lösen. (NEISSER & IEDMANN[39].) Solche Hemmungserscheinungen entwickeln sich auch wieder nz analog wie in der Agglutininlösung spontan. So sind solche Zustände ch bei den anorganischen Solen bekannt (Goldsol), ja es kann die Hemmung gar durch modifizierte sogar auf aktive Sole übertragen werden. Nach EDIG[38] wird inaktiv gewordene Goldlösung durch Ammoniak nicht mehr gelt; Zusatz der inaktiven Lösung zu frischer, aktiver behindert auch hier e sonst auf Ammoniak eintretende Koagulation. LANDSTEINER & JAGIČ[18]

fanden in der koïllodalen Kieselsäure eine Substanz, welche Blutkörperchen bei einem Gehalte von 0,0005—0,0001 pro Mille der Lösung agglutiniert; die Absorptionsverhältnisse sind dabei ähnlich wie die von Eisenberg & Volk für die Agglutinine erhobenen; unter Lecithinzusatz kommt es zur Hämolyse, die durch zu große Mengen Kieselsäure gehemmt wird; Inaktivierung der Agglutination bei längerem Stehen oder nach Erwärmen der Lösung, fällende Wirkung auf Blutserum u. s. w. Die Autoren halten den kolloïdalen Zustand für den maßgebenden Faktor bei der Wirkung der aktiven Serumstoffe.

Es verhält sich aber hier so wie mit anderen Analogieen kolloïdaler Lösungen. Es fehlt die chemische Verbindung der reagierenden Körper und die Spezifizität. Es wird das Kolloïd ausgefällt, während das Elektrolyt in Lösung bleibt. Freilich wird neuestens für die Ausfällung durch Elektrolyte angenommen, dass sie eigentlich durch das in der Elektrolytlösung vorhandene kolloïdale Hydrooxyd stattfände, wie es für die starkfällenden Eisenchlorid- und Ammoniumlösungen bereits bekannt war (Biltz). Für den Agglutinationsvorgang ist aber als wesentlich die chemische Bindung der beiden Substanzen zu betrachten; in ihr haben wir wohl gleichzeitig die Ursache für die Spezifizität des Vorganges zu suchen. Der Zusatz eines anderen Serums, also einer anderen kolloïdalen Flüssigkeit, oder, um auf Fischer[29] zurückzukommen, eines Globulins bedingt noch keine Agglutination. Es ist der Zutritt eines spezifischen Körpers im Agglutinin notwendig. Diese chemische Beziehung ist aber eine andere als jene, welche in einer gewissen Art auch bei dem Koagulationsvorgange Duclaux' anzunehmen ist: Kalksalze präzipitieren nicht alle koagulablen Substanzen; es giebt auch solche, welche besonders für Ammoniaksalze empfindlich sind; die Kalksalze präzipitieren Thonaufschwemmungen, Ammoniaksalze halten denselben in Suspension; wahrscheinlich rangieren hierher auch die früher angegebenen, die Agglutination fördernden und hemmenden Salze beim Choleravibrio.

Es muss demnach, um auf die frühere Ausführung zurückzukommen, der Agglutinationsvorgang zunächst als eine Verbindung zweier Körper (Eiweißkörper) unter gleichzeitiger Zustandsänderung fixiert werden und nicht als Zustandsänderung eines Körpers. Als homologer Vorgang wäre hierbei zunächst an die bei der Präzipitation in analoger Weise stattfindende Bindung des Bakterienkoagulins und des Präzipitins zu einem neuen Eiweißkörper zu erinnern; dieser zeichnet sich durch besondere Eigenschaften, hohe Resistenz gegen verdauende Fermente aus (Pick[41]). Welcher Natur sind nun die unlöslichen Eiweißverbindungen, unter welchen wir das Produkt der Agglutination zu suchen hätten?

Hierüber kann nun angeführt werden, dass auf diesem zwischen Chemie und Physik strittigen Gebiete die Anschauungen der verschiedenen Autoren keine übereinstimmenden sind; so wird jetzt für das Säure- und Basenbindungsvermögen der Eiweißkörper, bei dem viele Autoren für eine echte Verbindung zwischen Säure und Eiweißkörper, ähnlich der Verbindung zwischen Säure und Ammoniak, eintraten, nach Galeotti[42] wahrscheinlicher, dass es sich um einen Adsorptionsvorgang von Seite des Eiweißkörpers handle, entsprechend den Gesetzen des chemischen Gleichgewichtes. Auch für die Verbindungen der Eiweißkörper mit den Metallen scheint die letztere Annahme durch zahlreiche Thatsachen sicher gestellt; so hat Zsigmondy[43] für die Verbindung des kolloïdalen Goldes mit Eiweißkörpern gefunden, daß keine echte che-

nische stöchiometrische Verbindung existiert, und SCHULZ & ZSIGMONDY[44] haben in einem löslichen, in Mischungen von Globulinen und kolloïdalem Gold erhaltenen Präparate einen schwankenden Goldgehalt gefunden.

GALEOTTI hat auch für die Verbindungen der Salze der Schwermetalle mit den Eiweißkörpern keine konstanten Beziehungen im Sinne der Valenztheorie erhoben; die Niederschläge — die sog. Metallalbuminate — sind als leichtere Bindungen der Eiweißkörper mit den Metallen nach veränderlichen Verhältnissen anzusehen; sie sind reversibel; PAULI[45] hält die Schwermetallfällung der Eiweißkörper im Gegensatz zu der durch Neutralsalze für irreversibel, die Zusammensetzung eines Niederschlages hängt ab von der Zusammensetzung der mit ihm in Berührung gebliebenen Lösung nach den thermodynamischen Gesetzen der chemischen Gleichgewichte. Indem Sv. ARRHENIUS[31] für die Bindung der Agglutinine die Giltigkeit des GULDBERG-WAAGEschen Gesetzes erwiesen hat, so würden hierzu analogisierende Verhältnisse vorliegen; nach den Untersuchungen EISENBERGS[46] über die Präzipitine ergeben sich dieselben Verhältnisse. GRUBER hat sich am Brüssler hygienischen Kongress auch in dem Sinne ausgesprochen.

Bei der Einwirkung zweier Eiweißkörper aufeinander ist bei den komplizierten Verhältnissen ein sicheres Urteil über die Art der bei der Ausfällung entstandenen Verbindung nicht zu treffen. Für eine unlösliche Verbindung der Deuteroalbumosen des Wittepeptons mit dem Globulin des Pferdeserums nimmt KUTSCHER[47] und BANG[48] eine Anlagerung der Albumose an das Globulin an und konnte eine analoge chemische Verbindung auch zwischen Nukleïnsäure und Albumosen erzielen, indem er zu einer Sodalösung von Thymol-Nukleïnsäure tropfenweise Wittepeptonlösung zufügte; die entstandene Fällung soll durch den Eintritt der Albumosen in das nukleïnsaure Na unter gleichzeitiger Verdrängung desselben entstehen.

KOSSEL[49] hat festgestellt, dass die Protamine stark eiweißfällende Eigenschaften, sowohl für koagulierbare Eiweißkörper als auch für Albumosen besitzen; auch hier entsteht eine Protamin-Eiweißverbindung (Histone nach KOSSEL). Aehnliches haben BANG & KOSSEL[50] auch für die Histone gefunden; setzt man Blutserum eine neutrale Histonlösung zu, so erhält man einen reichlichen Niederschlag, eine Histoneiweißverbindung, analog einer Nukleoproteïdverbindung. Endlich wurde jüngst von MÖRNER[51] gefunden, dass der globulinartige Eiweißkörper des Barschrogens, der Percaglobulin mit dem Ovomucoïd und anderen Glykoproteïden in Neutralsalzen unlösliche Verbindungen eingeht; das Percaglobulin besitzt übrigens auch agglutinative Wirkungen auf Blutkörperchensuspensionen.

Von diesen unlöslichen Eiweißverbindungen verschieden scheinen in Bezug auf die Art ihres Entstehens jene Niederschläge zu sein, welche auf Zusatz gewisser Fermente entstehen. PICK[41] hat bereits auf die Aehnlichkeit der Bakterienagglutination mit solchen Körpern aufmerksam gemacht und vermutet in den Koagulosen KURAJEFFS[52], zu denen sich noch die Plasteïne SAWJATOWS[53] gesellen, verwandte Körper. Fügt man nämlich zu Pepsin- oder Trypsinverdauungsprodukten bestimmter Eiweißkörper (Fibrin, Myosin, Kaseïn) eine geringe Quantität Lab, so entsteht nach einiger Zeit ein flockiger oder gallertiger Niederschlag — Plasteïn, ebenso durch Papayotin die Koagulosen. Diese Körper sind gegen die Verdauungsfermente ebenso unempfindlich wie die Präzipitate der Bakterienkoaguline nach PICK. Es wäre möglich, dass

durch den Lebensprozess der Bakterien in denselben Produkte gebildet würden, die ausschließlich mit den adäquaten Produkten des Immunserums unter Plasteïn- oder Koagulosebildung ähnlichen Verbindungen reagieren. Die Niederschläge stellen nach den Autoren Albumosen dar, welche einen Verwandlungsprozess erfahren haben, indem sie gerinnbare Eiweißkörper geworden sind.

Mit der Annahme einer derartigen Veränderung der agglutinablen Substanz durch das Agglutinin würden die Versuche von BECHHOLD[60], von NEISSER & FRIEDMANN[59] im Einklange stehen, welche zeigen, dass Agglutininbakterien (salzfreie Aufschwemmungen in 1 : 250 hochwertigen Typhusimmunserum) sich den Salzen und dem elektrischen Strome gegenüber anders verhalten, als normale Bakterien, indem sie nun durch einwertige und zweiwertige Rationen gefällt werden; ClNa, welches normale Bakterien in keiner Konzentration zu fällen vermag, fällt bekanntlich (BORDET, JOOS u. s. w.) Agglutininbakterien in minimalen Mengen. Während normale Bakterien wie alle echten Suspensionen nach der Anode wandern, werden Agglutininbakterien durch den elektrischen Strom ausgeflockt (agglutiniert).

Für einen großen Teil der Verbindungen von Eiweißkörpern erscheint es einstweilen noch nicht sicher erwiesen, in welche Kategorie von Niederschlagsbildungen dieselben gehören, ob sie den chemischen zuzurechnen sind, oder ob für ihr Entstehen physikalische Vorgänge maßgebend sind, wie sie in der Aenderung der Molekularattraktion, Verminderung der Oberflächenspannung, den dabei eventuell auftretenden elektrischen Kräften oder Diffusionsvorgängen bestehen können. Nur für das Präzipitat der Milch durch Laktoserum, welches in Analogie mit den Bakterienpräzipitaten als Verbindung von Eiweißkörpern zu betrachten ist, läge die Beobachtung BORDETS vor, der denselben Ablauf der Erscheinung beobachtete, wie bei der Milchgerinnung, die Niederschlagsbildung daher auf Störung der Molekularattraktion bezieht.

Durch Einwirkung von Alkohol, Säuren und anderem werden die Bakterien so verändert, dass sie für verschiedene Ausflockungsmittel zugänglicher werden und sich nach BECHHOLD[60] als Uebergänge zu Agglutininbakterien darstellen.

Ohne nähere Berücksichtigung der chemischen Phase wurden für die Agglutination außer von BORDET noch physikalische Theorieen aufgestellt; WRIGHT[51] nimmt in einer infolge Bildung eines neuen Körpers in der Bakteriensubstanz geänderten elektrischen Leitfähigkeit »Elektrotaxistheorie« die Ursache für die Verklumpung an.

Eine Beziehung, meint WRIGHT, konnte bestehen, wenn man die Annahme macht, dass die chemische Verbindung, welche zwischen dem Agglutinin und der agglutinablen Substanz des Bakterienprotoplasmas entsteht, von einer solchen Natur ist, dass sie die Beziehung zwischen der Leitungsfähigkeit der suspendierten Partikel und der Flüssigkeit, in der dieselben suspendiert sind, ändert.

Analog hält BREDIG den Elektrizitätsausgleich, welcher beim Mischen entgegengesetzt geladener Kolloïde stattfindet, für die Ursache der Sedimentierung; nach SPRING (l. c.) würde die Schnelligkeit der Uebertragung der Ionen mit dem Auftreten der Flocken im Verhältnisse stehen; die Pseudosolution (Mastix) verhält sich gegenüber einer Salzlösung wie eine Membran; schichtet man die Mastixlösung über eine Lösung von

schwefelsaurem Kupfer, so zersetzt sich das Salz und man findet die Schwefelsäure in den oberen Schichten.

Myers[23] erkennt für die Agglutination der Blutkörperchen außer der ersten Phase des chemischen Verganges eine zweite, in welcher infolge des Entstehens einer unlöslichen Verbindung im Blutkörperchen eine veränderte Oberflächenspannung eintritt, der zufolge die Körperchen sich aggregieren, wie Teilchen in einer sie nicht benetzenden Flüssigkeit.

Leduc[55] supponiert in geänderten osmotischen Verhältnissen und Diffusionsvorgängen die Kräfte für die Gruppierung der Teilchen, ähnlich wie für die Krystallisationszentren.

And. Craw[56] hält die erste Phase der Agglutination vielfach ähnlich den Vorgängen der Absorption und des Färbeprozesses, die zweite Phase wäre der Effekt von Absorption und Oberflächenspannung.

Auf Aenderungen der Oberflächenspannung als mögliche Ursache der Haufenbildung hat Brunton[57] mit einem Demonstrationsversuch aufmerksam gemacht, welchen er 1899 dem Physiologenkongresse in London und der physiologischen Sektion am internationalen medizinischen Kongresse in Paris vorgeführt hat.

Giebt man mit harter Seife bestrichene Zündhölzchen in einen flachen Wasserbehälter (ähnlich den photographischen Tassen oder solchen für Sterilisierung von chirurgischen Instrumenten), dessen Wasser mit Lackmus blau gefärbt ist, so schwimmen die Hölzchen ohne Anordnung; säuert man das Wasser, so treten sie in der roten Flüssigkeit zu Haufen zusammen; macht man das Wasser durch Zusatz von Kali causticum wieder alkalisch, so bleiben die mit dem Finger auseinandergedrängten Hölzchen wieder ganz indifferent; ähnlich präparierte runde Korkscheiben mit einem Schrotkorn belastet, können in demselben Versuche die Agglutination von roten Blutscheiben versinnlichen. Hier wurde die Oberflächspannung, die zwischen den gigantischen Partikeln mit dem Seifenüberguss bestand, durch die mit den Säuren entstandene Unlöslichkeit der Seife geändert; die saure Flüssigkeit benetzt die Oberfläche nicht mehr, daher Zusammentreten der Partikel.

Es bestehen mithin für den Mechanismus des elementaren Vorganges bei der Agglutination verschiedene Annahmen. Leider haben wir kein absolutes Maß für die Menge des Agglutinins, die im Serum vorhanden ist; so lange machen die außerordentlichen Verdünnungen, in welchen ein Serum noch wirksam sein kann (1 : 100000), gewisse Schwierigkeiten, ob da auch immer chemische Verbindungen stattfinden, und lassen die Frage zu, ob nicht Fällungen nach Art der Ausfällung von Kolloïden allein den Mechanismus ausmachen könnten; bei den Präzipitinen lässt sich das Immunserum nicht stark verdünnen, das Präzipitat stammt größtenteils aus demselben; bei der Agglutination lässt sich aber das Immunserum enorm verdünnen. Allerdings wäre es möglich, dass bei den Bakterien als relativ großen Teilchen bereits durch geringfügige Zusammenlagerung mikroskopisch sichtbare Flockenbildung auftritt, während bei den feinsten Partikeln der kolloïdalen Lösungen (z. B. Bakterienextrakt), die mikroskopisch nicht sichtbar sind, bei demselben Grade von Koagulation sich eben erst mikroskopisch wahrnehmbare Aggregate bilden, die makroskopisch noch keine Niederschlagsbildung erkennen lassen. Bei großen Agglutininmengen könnten außerdem auch Eiweißniederschläge nach Art der Präzipitine entstehen. Wenn nicht die Spezifizität der Erscheinung chemische Vorgänge verlangen würde,

so ließe sich nicht ausschließen, dass nur die Störung des molekularen Gleichgewichtes neben Niederschlagsbildungen, die in ihrem Wesen auf dieselbe Ursache zurückzuführen sind, bei der Agglutination vorhanden sein könnten. LANDSTEINNR & JAGIČ[61] vermuten in der mehr oder minder sauren oder basischen Beschaffenheit der Kolloïde einen Grund für die spezifischen Beziehungen der Immunkörper.

Ich möchte auf die eigentümliche helle Zone in Präparaten der agglutinierten Typhusbazillen bei Geißelfärbung (Fig. 2) zurückkommen; in ihrer Ausdehnung könnte dieselbe den LÖWITschen Niederschlägen entsprechen, um so mehr als man auch um einzelne Bazillen eine solche viel kleinere sehen kann; a priori erscheint es nur merkwürdig, dass ein derartiger Eiweißniederschlag durch das Silbernitrat nicht gefärbt werden sollte; es drängt sich daher unwillkürlich die bereits bei Betrachtung der Erscheinung sich entwickelnde Vorstellung stärker auf, dass die helle, leere Zone die Folge einer Verdünnung am Substanzgehalt sei, sie erinnert an die LIESEGANGschen Kreise und an die trockene, wasserfreie Zone in der nächsten Nähe der Eisblumen von PAULIS Betrachtung. Die weitere Verfolgung der Erscheinung dürfte eine sicherere Deutung erlauben, als es dermalen möglich ist. Auf die Löslichkeitsverhältnisse und Diffusionsvorgänge habe ich bereits bei der Niederschlagstheorie aufmerksam gemacht. Ich möchte zur Illustration einen makroskopischen Demonstrationsversuch von P. E. PICK & OBERMAYER anführen; wenn man Edestinkrystalle in eine mit Wasser gefüllte Epprouvette einträgt, so bleiben dieselben suspendiert; auch bei Zusatz von Edestinimmunserum tritt keine Veränderung ein; setzt man aber einen Tropfen Lauge zu, so tritt Agglutination der bisher supendierten Kryställchen ein. Das im Wasser unlösliche Edestin wird bei schwach alkalischer Reaktion löslich, nun kommt es zur Bindung löslichen Edestins mit seinem Antikörper und tritt Verklumpung der Krystalle ein. Inwiefern vielleicht Löslichkeits- und Diffusionsverhältnisse für die erste Phase der Agglutination von Bedeutung sein können, wurde gelegentlich der Besprechung der großen Unterschiede in der Agglutinationsfähigkeit bereits besprochen (Kap. V »Spezifizität«) und sei dahin verwiesen.

Die vielleicht etwas weitläufig gewordene Uebersicht über die theoretische Frage nach dem Mechanismus der Agglutination dürfte aber den Schluss erlauben, dass wir es bei derselben und wohl auch bei den Präzipitinen mit Vorgängen zu thun haben, die teils denen bei der Eiweißfällung, teils solchen von Suspensionen und kolloïdalen Lösungen angehören, zu welchem Schluss auch NEISSER & FRIEDMANN[59] auf Grund ihrer Studien über Ausflockungserscheinungen gekommen sind, so dass der bei der einfachen Betrachtung des Phänomens gemachte Ausspruch GRUBER & DURHAMS[58] »die Bakterien werden durch die Agglutinine ausgefällt« (sedimentiert) dem Wesen des Vorganges nähergekommen ist, als die von denselben Autoren angenommene Erklärung, welche dem Phänomen den Namen gegeben hat.

Litteratur.

[1] GRUBER, l. c., 1896. — [2] Ders., Zur Theorie der Agglutination. Münch. med. Woch., 1899. — [3] BORDET, Le mécanisme de l'agglutination. Ann. Pasteur, 1899. — [4] R. KRAUS, Zur Theorie der Agglutination. Ztschr. f. Heilk., Bd. 23, 1902. — GRUBER, Deutsche med. Woch., 1899. — [5] F. MÜLLER, Arch. f. Pharm. u. exp. Pathol., 1899. — [6] R. PFEIFFER & KOLLE, Weitere Untersuchungen über die

Immunitätsreaktion d. Typhusbac. Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, S. 129. — [7] NICOLLE, Ann. Pasteur, 1898. — [8] NICOLLE & TRÉNEL, Compt. r. soc. de biol., 1901. — Dies., Rech. sur le phénomène de l'agglutination. Ann. Pasteur, 1902, p. 562. — [9] ASAKAWA, Ueber das Wesen der Agglutination u. s. w. Ztschr. f. Hyg., 1903, S. 93. — [10] DINEUR, Bull. de l'acad. Belg., 1898. — [11] LÖW & EMMERICH, Ueber Agglutination der Bakterien. Münch. med. Woch., 1900. — [12] O. LÖW, Ueber Agglutination der Bakterien. Ebd., 1899, Nr. 47. — [13] Ders., Ueber Agglutination der Bakterien. Centralbl. f. Bakt., Nr. 29. — [14] MALVOZ, Sur les agglutinines dans les cultures microbiennes. Ann. Pasteur, 1897. — [15] KÖHLER, Zur Kritik des Agglutinationsphänomens. Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, S. 683. — [16] R. PALTAUF, Sitzung der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, 6. V. 1897. Wiener klin. Woch., 1897, S. 421. — [17] R. KRAUS, Ueber spezifische Niederschläge u. s. w. Ebd., 1897, Nr. 31. — [18] R. PALTAUF, Sitzung der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien 27. I. 1899. Ebd., 1899, S. 118. — [19] KRAUS & SENG, Ein Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Agglutination. Ebd., 1899. — [20] RODET & LAGRIFOUL, Compt. r. soc. de biol., 1903, S. 1696. — [21] LÖWIT, Ueber Niederschlagsbildung bei der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 34, S. 156. — [22] EISENBERG & VOLK, Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40, S. 155. — [23] MYERS, Ueber Immunität gegen Proteïde. Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, S. 239. — [24] NEUFELD, Agglutination der Pneumokokken. Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40, S. 62. — [25] BORDET, Ann. Pasteur, 1896 et 1899. — [26] E. DUCLEAUX, Traité de microbiologie, t. 2, p. 254 ff. — [27] JOOS, Untersuchungen über die Bedeutung der Salze bei der Agglutination. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 36, S. 422. — [28] I. FURUKAWA, Agglutination und Salzgehalt. Mitteilung der med. Gesellsch. in Tokio. Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13 (Referate), S. 744. — [29] A. FISCHER, Vorlesungen über Bakterien. II. Aufl., 1903, S. 343. — [30] MILTON, GRENDIROPOULO & Miss B. SHELDON ARNOS, On agglutination of vibrions. Journal of path. and bakt., 1904, vol. 9, p. 260. — [30a] W. SPRING, Sur la floculation des milieux troubles. Recueil des travaux chimiques des Pays Bas, 1901. Ref. Journ. d. phys. et path., génerale 1901, p. 115. — [31] SV. ARRHENIUS, Die Anwendung der phys. Chemie auf die Serumtherapie. Arb. a. d. deutsch. K. Ges.-Amt, Bd. 20, S. 559. — [32] W. PAULI, Pflügers Archiv, Bd. 78, S. 320. — [33] PAULI & RONA, Hofmeisters Beiträge, Bd. 2, S. 39. — [34] GRAHAM, Liebigs Annalen, Bd. 121. — [35] HARDY, Ztschr. f. phys. Chemie, Bd. 33, S. 385. — [36] LINDNER & PICTON, citiert bei Biltz. — [37] BILTZ, Ueber die gegenseitige Beeinflussung colloidal gelöster Stoffe. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., 1904. — [38] BREDIG, Die anorganischen Fermente. In.-Diss. Leipzig 1901. — [39] NEISSER & FRIEDMANN, Studien über Ausflockungserscheinungen. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 11. — [40] K. LANDSTEINER & N. JAGIČ, Ueber Analogien der Wirkungen colloidaler Kieselsäure mit den Reaktionen der Immunkörper und verwandter Stoffe. Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 3. — [41] E. P. PICK, Zur Kenntnis der Immunkörper. 3. Mitth. Hofmeisters Beiträge, Bd. 1. — [42] GALEOTTI, Ztschr. f. physikal. Chemie, Bd. 40, S. 494. — [43] ZSIGMONDY, Ztschr. f. analyt. Chemie, Bd. 40. — [44] SCHULTZ & ZSIGMONDY, Hofmeisters Beiträge, Bd. 3. — [45] W. PAULI, Untersuchungen über physikal. Zustandsänderungen der Colloïde. — [46] PH. EISENBERG, Ueber die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin u. Antitoxin. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, S. 259. — Ders., Untersuchungen über spezifische Präzipitationsvorgänge. — [47] KUTSCHER, Ztschr. f. physikal. Chemie, Bd. 23. — [48] BANG, ebd., Bd. 27. — [49] KOSSEL, Deutsche med. Woch., 1894; Ztschr. f. phys. Chemie, Bd. 25. — [50] BANG & KOSSEL, Ztschr. f. physikal. Chemie, Bd. 27. — [51] MÖRNER, ebd., Bd. 40. — [52] KURAJEFF, Hofmeisters Beiträge, Bd. 1 u. 2. — [53] SAWJATOW, Pflügers Arch., 1901, Bd. 25. — [54] A. E. WRIGHT, A note on the serum reaction of tuberc. with special reference to the intimate nature of agglutination reactions. Lancet, 9. V. 1903. — [55] S. LEDUC, Interprétation des phaenomenes de karyokinese et d'agglutination. Compt. r. de l'acad. d. scienc., t. 134, p. 1204. — [56] AND. CRAW, Mechanisme of agglutination. Pathol. Society, Febr. 1904; The Lancet, 1904, vol. 1, p. 434. — [57] BRUNTON, On a possible cause of clumping in bacilli etc. Journ. of. Path. and Bact., vol. 5. — [58] GRUBER, Congr. f. interne Med., 1896. — [59] NEISSER & FRIEDMANN, Studien über Ausflockungserscheinungen. II. Beziehungen zur Bakterienagglutination. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 19. — [60] H. BECHHOLD, Die Ausflockung von Suspensionen bezw. Colloïden und die Bakterienagglutination. Ztschr. f. phys. Chemie, Bd. 48, S. 384. — [61] LANDSTEINER & JAGIČ, Ueber Reaktionen anorganischer Colloïde und Immunkörperreaktionen. Münch. med. Woch., 1904, Nr. 27.

X. Agglutination durch chemische Substanzen.

In der ersten Zeit nach der Entdeckung der Agglutination fahndete man nach Substanzen, welche dieselbe Erscheinung in Bakterienkulturen hervorzubringen imstande sind, teils um das Wesen des Phänomens ergründen zu können, teils auch um auf diese Weise die wirksame Substanz des Typhusserums eruieren zu können oder endlich um chemische Substanzen zu finden, die eine spezifische Wirkung auf gewisse Mikroben hätten und dadurch zur Diagnose verwendbar wären. Gefördert wurde der Gedanke durch die von BORDET, WIDAL & SICARD, DURHAM erkannte Thatsache, dass auch durch Erwärmen auf 58—60° C abgetötete Typhusbazillen agglutiniert werden.

BLACHSTEIN[1] fand im Chrysoïdin eine Substanz, welche nach seiner Angabe nur echte Choleravibrionan agglutiniere; ENGELS[2] konnte dies nicht bestätigen, da er keine spezifische Aktion erhielt. Eingehend beschäftigte sich mit der Frage MALVOZ[3]. Zahlreiche Substanzen, welche Koagulation erzeugen, agglutinieren auch; an der Spitze derselben stehen Formalin, Sublimat (0,7 auf 1000 die Verdünnung bei der Oesenmethode mitgerechnet 0,7 auf 2000), Sauerstoffwasser, starker Alkohol (zu gleichen Teilen zur Bazillenemulsion). MALVOZ negiert, dass Karbolsäure und Chloroform agglutinieren, auch nicht Milchsäure oder die schweren Säuren, wohl aber Salicylsäure. Nach MALVOZ geben Formalin und Sauerstoffwasser (beide āā mit einer Bazillenaufschwemmung in destilliertem Wasser) spezifische Reaktion auf Typhusbazillen, gar keine auf Colibazillen, so dass MALVOZ derselben einen differential-diagnostischen Wert beilegt. L. BECO[4] widerspricht, indem das Formol nicht spezifisch Typhusbazillen agglutiniert, da es ferner manche Eberthstämme nicht beeinflusst, dabei aber manche Colibazillen und Darmbakterien agglutiniert. Auch LAMBOTTE & BOSSAERT[5] fanden, dass das Formalin unter gewissen Bedingungen Typhusbazillen gegenüber Coli und Paratyphus allein agglutiniere und die Reaktion insofern eine praktische Bedeutung haben könnte als Bazillen, die vom Formol nicht agglutiniert werden, gewiss keine Typhusbazillen seien. Diese Annahme wird jedoch von RÉMY[6], ebenso von WIDAL & NOBÉCOURT[7] abgewiesen.

BOSSAERT[8] erklärt, dass Sublimat 1 : 1000 allerdings viele Vibrionen agglutiniere, Choleravibrionen aber nicht und kommt zu dem Schlusse, dass es keine chemische Substanz gebe, die ausschließlich den Choleravibrio agglutiniert, wie das spezifische Serum. Sehr aktiv findet MALVOZ Saffranin und Vesuvin, indem Lösungen von 1 : 1000 klassische Agglutination hervorrufen, selbst 3 Tropfen einer solchen Lösung zu 1 ccm Bazillenaufschwemmung erzeugen Sedimentierung; 1 ccm der Lösung zu 9 ccm Ochsenserum geben demselben die Fähigkeit Typhusbazillen zu agglutinieren. Diese starke Verdünnung, welche hier noch wirksam ist, findet MALVOZ analog einem Typhuskrankenserum; das Rinderserum für sich besitzt ebensowenig als die Saffraninlösung 1 : 10000 die Fähigkeit Typhusbazillen zu agglutinieren. Saffraninrinderserum verhält sich wie ein Typhusserum auch noch insofern, als es Colibazillen nicht agglutiniert. MALVOZ erinnert endlich, dass die Diazoreaktion EHRLICHS von der Zersetzung aromatischer Amine durch Salpetersäure herrührt, wobei gefärbte Diazokörper entstehen; wo nun das Blut der Typhuskranken solche komplexe Körper enthält, die leicht in Diazokörper zerfallen, und das Vesuvin, welches Typhusbazillen so leicht

agglutiniert, ein Azokörper ist, hält MALVOZ es für möglich, dass solche Substanzen die agglutinierenden Stoffe des Krankenserums wären. R. KRAUS & W. SENG[9] haben nun gezeigt, dass diese künstliche Agglutination auf der Bildung von Niederschlägen und Gerinnungen beruht, namentlich von Eiweißkörpern, und dass die Bakterien in diese Niederschläge eingeschlossen werden. Suspensionen von Tusche in Wasser, Ultramarin oder Zinnober in Bouillon zeigen lebhafteste Molekularbewegung; bei Zusatz von Alkohol zur Tusche, von Chrysoïdin, Salpetersäure, Natronlauge zur Zinnoberaufschwemmung sistiert die Molekularbewegung und Haufen aus den suspendierten Körperchen kommen rasch zur Entwicklung, im Epprouvettenversuch tritt flockige Sedimentierung ein. Dieselbe Beeinflussung der Molekularbewegung erfahren Bakteriensporen bei der Agglutination (HALBAN).

Schwemmt man Zinnober statt in Bouillon in Kochsalzlösung auf, so entstehen bei Zusatz von Alkohol, Chrysoïdin u. s. w. keine Niederschläge, weil diese Substanzen in der ClNa-Lösung keine Fällung hervorrufen; Chrysoïdin, Salpetersäure, Natronlauge erzeugen für sich Niederschläge in der Bouillon, ob nun Bakterien darin suspendiert sind oder nicht; in ersterem Falle werden dieselben mitgerissen. Tusche wird auch aus der wässerigen Aufschwemmung mit Alkohol niedergeschlagen, was mit seinem Gehalt an Gummi zusammenhängen dürfte. Eine Typhusbouillon kann durch Natronlauge (KRETZ[10]) unter Bildung wolkiger Niederschläge geklärt werden. Außer Säuren, Alkalien und Salzen erzeugt auch Saffranin in der Bouillon Niederschläge. KRAUS & SENG haben aus diesen und ähnlichen Versuchen geschlossen, dass die künstliche Agglutination durch das Entstehen von Niederschlägen bedingt sei. Dieser Annahme widersprechen auch nicht die von HINTERBERGER[11] bei der Saffranin- und Vesuvinagglutination von Typhusbazillen an ihren Geißeln erhobenen Veränderungen; während, wie bereits mehrfach erwähnt, bei der echten Agglutination durch ein Typhusimmunserum die Geißeln gar keine Abweichung in ihrem Aussehen zeigen, finden sich bei Agglutination durch Vesuvin zahlreich abgerissene, kreisförmige Stücke darstellende Geißeln; unter der Anwendung des Saffranins erscheinen sie in kürzeren, steileren Wellen, mehr an den Bakterienkörper herangezogen; ich danke Dr. Alex. HINTERBERGER ein derartiges Präparat, dessen Photogramm von H. HINTERBERGER verfertigt in Fig. 3 reproduziert erscheint; auf demselben ist das eigentümliche Verhalten der Geißeln in charakteristischer Weise zu sehen; sie machen den Eindruck, als ob sie in einem dichteren Medium festgehalten wären.

Die Anzahl der Substanzen, die als künstliche Agglutinine erscheinen können, ist noch nicht erschöpft.

SABRAZÈS & BRENGUES[12] fanden als solche wirksam; Chininsalze, Antipyrin, schwefelsaures Atropin, salicyl-, kakodyl- und doppelkohlensaures Natron, Brom, Jodkali, salzsaures Morphin, Chloralhydrat, Borsäure, Phenol, Digitalis infusum, Lösungen von Gelatine, Glycerin, verschiedene Organsäfte, darunter Hoden-, Ovarium-, Schilddrüsen- und Lungensaft.

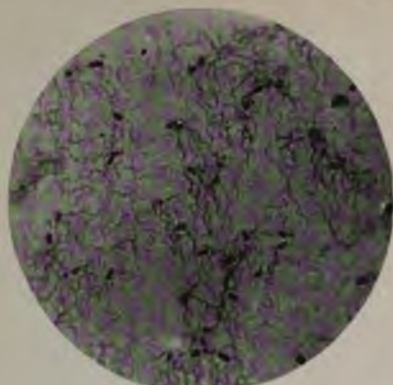
Was den letzteren anbelangt, so fand DEUTSCH[13] im Lungengewebe, das einzige Organ, welches immer einen Gehalt von Agglutinin, aber kein spezifisches aufweist; dasselbe ist gleichzeitig ziemlich widerstandsfähig gegen höhere Temperaturen. Auf die Wirkung von Kolloïden, an die bei den letzteren Organextrakten zu denken ist, dürfte auch die

Agglutination von Choleravibrionen durch 10% Gummilösung, 10% Eibischdekokt, 2% Stärkekleister zurückzuführen sein, die TRUMPP[14] auch noch in 10proz. Verdünnung hervorrufen konnte; die Wirkung der Gummilösung übertrifft die der anderen Substanzen; sie ist nicht spezifisch, auch Typhusbazillen werden, wenn auch nicht im selben Maße zur Verklumpung gebracht.

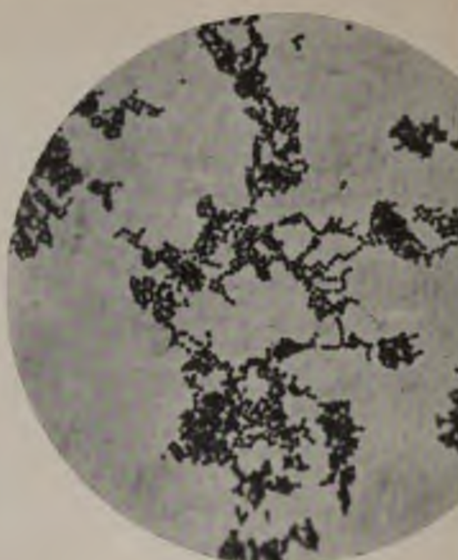
LANDSTEINER & JAGIĆ[15] fanden auch anorganische Kolloïde (Kieselsäuregelatine) auf rote Blutkörperchen wirksam; eine 2,5 proz. Aufschwemmung von Kaninchenblutkörperchen wird noch bei einem Gehalte von 0,005—0,001 ‰ der Lösung an Kieselsäure agglutiniert; SIEGFRIED[16] fand kieselsaures Natrium bei 0,1 ‰ wirksam; Spermatozoën werden nach LANDSTEINER & JAGIĆ durch sehr geringe Konzentrationen agglutiniert und gelähmt. Typhusbazillen werden jedoch durch die Kieselsäure selbst in starken Konzentrationen nicht agglutiniert. Endlich wäre die Galle zu nennen, welche nach KÖHLER[17] ohne bestehende Typhusinfektion bei konzentrierter Beschaffenheit manchmal Typhusbazillen agglutiniert; er fand auch Gallenbestandteile und zwar Taurocholsäure (sowohl in Klümpchen eingetrocknete 10proz., als die gepulverte 10proz.) zeitweise von einer deutlichen Einwirkung auf Typhusbazillen. Die mehrfach bei Icterus beobachtete Agglutinationskraft des Serums ist KÖHLER geneigt, darauf zu beziehen, da auch manchmal die intravenöse Injektion von taurocholsaurem Natron beim Hunde eine Agglutinationsfähigkeit des Blutserums zur Folge hatte; doch giebt es viel mehr Anhaltspunkte dafür, dass es sich bei der Agglutination des Blutserums Ikterischer um eine echte Agglutination resp. bezüglich der Typhusbazillen um eine Mitagglutination (vergl. S. 693) handelt.

Aus der großen Verschiedenheit der Körper, die das Bild der Agglutination hervorrufen können, erscheint es bereits wahrscheinlich, dass der Mechanismus dieser »künstlichen« Agglutination ein sehr verschiedener ist: Niederschlagsbildungen in der Flüssigkeit, Veränderungen (Niederschläge) der Bakterien, Veränderungen der umgebenden Flüssigkeit hinsichtlich der Oberflächenspannung, Einwirkung von Salzen, kolloïdaler Stoffe und dadurch Störung der Molekularattraktion u. s. w., denn die Niederschlagsbildung hängt mit Oberflächenspannung auch dann zusammen, wenn der feste Körper nicht die Niederschlagsquelle ist.

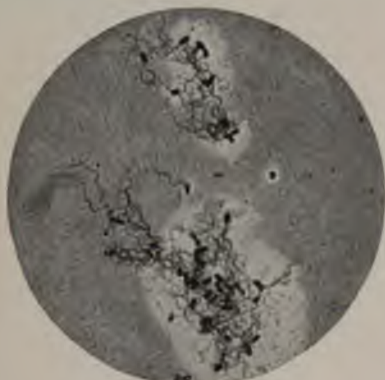
Die systematischen Untersuchungen von NEISSER & FRIEDMANN[18], von BECHHOLD[19], aus der jüngsten Zeit, ergaben, dass Bakteriensuspensionen sich im allgemeinen wie Suspensionen feinster Teilchen verhalten; so wandern die Bakterien im elektrischen Kraftfelde nach der Anode und können durch gewisse Salze und Kolloïde ausgeflockt werden; so werden sie durch kolloïdales Eisenoxyd und durch basische Anilinfarben sedimentiert. Dabei verhalten sich dieselben wie Eiweißkügelchen, indem ihre Suspensionen nämlich wie die Eiweißkörper durch Leichtsalze, durch ein- und zweiwertige Kationen mit höherer Zersetzungsspannung nicht ausgeflockt werden, wohl aber durch Salze der Schwermetalle, schwefelsaures Kupfer, Kupferchlorid, Kupfer- und Bleinitrat, sowie durch $Fe_2(SO_4)_3$ und $Al_2(SO_4)_3$ bereits in minimalen Mengen; wie Eiweißkörper werden sie auch durch Nicht-Elektrolyte, wie Alkohol, Formalin ausgefällt. Damit findet die nicht spezifische Bakterienagglutination vielfach ihre Erklärung, indem sie den Ausflockungen feiner suspendierter Teilchen und Niederschlägen und zwar solchen von Eiweißnatur zuzuzählen ist.



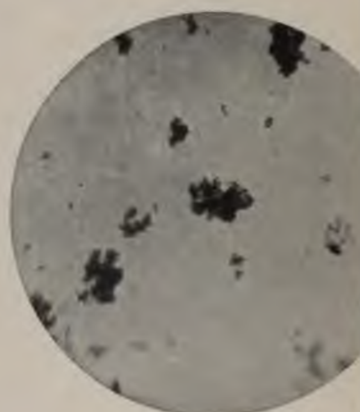
Figur 1



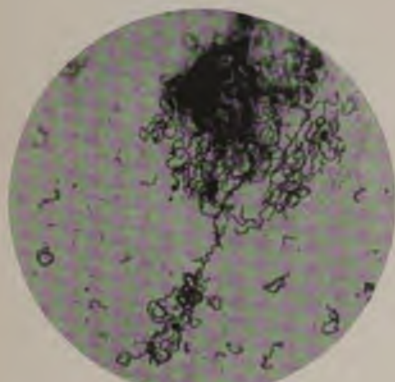
Figur 4



Figur 2



Figur 5



Figur 3



Figur 6



Figur 7

Paltauf.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Litteratur.

[1] BLACHSTEIN, Verhalten des Chrysoidins gegen Choleravibrionen. Münchner med. Wochenschr., 1896, S. 1067. — [2] ENGELS, Die Diagnose der Vibrionen mit Hilfe des Chrysoidins. Centralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 21. — [3] E. MALVOZ, Agglutination par des substances chimiques. Annales Pasteur, 1897, p. 382. — [4] L. BECO, Recherches sur la valeur de l'agglutination par la formaline etc. Bull. de l'acad. Royale de méd. de Belgique, 1898, Nr. 4; Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, S. 136, 1899. — [5] LAMBOTTE & BOSSAERT, Recherches sur des substances chimiques agglutinantes. Bull. de l'acad. Royale de méd. de Belgique, 1897, Nr. 8. — [6] L. REMY, Contribution à l'étude de la fièvre typhoide et de son bacille. Ann. Pasteur, 1900, p. 555. — [7] WIDAL & NOBÉCOURT, Sém. méd., 4. août 1897. — [8] J. BOSSAERT, Etude sur l'agglutination comparée du vibrion cholérique etc., par les subst. chimiques. Ann. Pasteur, 1898. — [9] R. KRAUS & SENG, Mechanismus der Agglutination. Wiener klin. Woch., 1899, Nr. 1. — [10] R. KRETZ, Beitrag zur Kenntnis der Agglutination der Bakterien. Jahrb. der k. k. Wiener Krankenanstalten, Bd. 6. — [11] A. HINTERBERGER, Färbungen agglutinierter Typhusbazillen durch Silbernitrat. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, Original, 1904, S. 457. — [12] SABRAZÈS & BRENGUES, Agglutinines chimiques. Soc. d. biol., 1899, 25. Nov. — [13] DEUTSCH, Contribution à l'étude de l'origine des anticorps typhiques. Ann. Pasteur, 1899, p. 689. — [14] TRUMPP, Beziehungen d. Agglutination zur Immunität. Arch. f. Hyg., Bd. 33, 1898. — [15] LANDSTEINER & JAGIĆ, Ueber Analogien der Wirkungen colloidaler Kieselsäure mit den Reaktionen der Immunkörper und verwandter Stoffe. Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 3. — [16] SIEGFRIED, Arch. internat. de Pharm. et de Thérapie, t. 9, 1901. — [17] KÖHLER, Die Widalsche Reaktion bei Gelbsucht. Münch. med. Woch., 1903, Nr. 32 u. »Agglutinationsphänomen«, Klin. Jahrbuch, 1901, Bd. 8. — [18] NEISSER & FRIEDMANN, [19] BECHHOLD, l. c. 59 u. 60.

Erklärung der Tafel.

Fig. 1. Typhusbazillen in 1:400 mit Wasser verdünntem Blutserum. Vergr. 1:1000 linear.

Fig. 2. Typhusbazillen durch 1:400 verdünntes Typhuspferdeimmunserum agglutiniert. Dieselbe Vergr.

Fig. 3. Typhusbazillen durch Saffraninlösung 1:1000 agglutiniert. Dieselbe Vergr. Sämtliche Präparate von Dr. A. C. HINTERBERGER nach der Methode van Ermengem modif. Hinterberger hergestellt.

Fig. 4. Agglutinierte Streptokokken, aus MOSER & v. PIRQUET, »Zur Agglutination d. Streptokokken«, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34.

Fig. 5. Agglutination v. Typhusbazillen, schwache Vergr., 25 linear.

Fig. 6. Agglutination v. Typhusbazillen im Reagenzröhrchen, Flockenbildung in linkss. Röhrchen. $1/2$ nat. Größe.

Fig. 7. »Fadenreaktion« 16stündige Kultur v. Typhusb. Vergr. 1 : 250 linear. Photogramme zu Fig. 5, 6 u. 7 von Prof. KRETZ, Wien.

XIII.

Die Vererbungsfrage in der Immunitätslehre.

Von

Professor J. Morgenroth

in Frankfurt a. M.

Die Vererbungsfrage, welche sich mit der Entdeckung der Antikörper gleichsam von selbst aufrollte, musste durch die Uebersichtlichkeit des Problems und die anscheinend klarliegenden Wege zu seiner Lösung auf die Forscher, welche die neuen Erscheinungen unter allgemein biologischen Gesichtspunkten betrachteten, einen mächtigen Reiz ausüben. Schien doch hier ein aussichtsreiches Gebiet eröffnet zu sein, auf dem sich die grundlegende Frage nach der Vererbung erworbener Eigenschaften bearbeiten ließ. Gegenüber den verhältnismäßig groben Eingriffen, die bis dahin zu den negativ verlaufenden Experimenten in dieser Richtung benutzt wurden, handelte es sich hier um eine äußerst subtile Beeinflussung des tierischen Chemismus, deren erbliche Uebertragung auf die Nachkommenschaft, welchen Mechanismus man auch hierfür zu Grunde legen wollte, den groben morphologischen Veränderungen früherer Versuche gegenüber leichter vorstellbar war. Hierzu kam wohl auch noch die Ueberlegung, dass eine auf den ersten Blick so eminent zweckmäßige Veränderung, wie sie das Eintreten der antitoxischen oder antibakteriellen Immunität darstellt, ein Objekt für die Thätigkeit der natürlichen Auslese sein konnte, und dass die mannigfachen Erscheinungen der natürlichen Immunität als aus der Vererbung der erworbenen Immunität durch natürliche Zuchtwahl entstanden gedacht werden konnten. Die natürliche Immunität, die sich als ein Artcharakter von erheblicher Konstanz manifestierte, bot ja als solche dem Experiment keine genügenden Angriffspunkte. Wenn gewisse Infektionskrankheiten, wie z. B. die Masern, die Syphilis, das gelbe Fieber bei lange durchseuchten Völkern die Bösartigkeit eingebüßt haben, die sie bei bis dahin unberührten Gruppen entfalten, so könnte es sich hier um den Ausdruck einer durch Zuchtwahl gesteigerten erworbenen Immunität handeln. Allerdings kann hier, wie ZIEGLER*) ausführt, auch eine Auslese vorliegen, die nur die Variationen der natürlichen Immunität zum Gegenstand hat, indem die Glieder empfänglicher Familien ausstarben, die widerstandsfähigen Familien sich dagegen erhalten und resistenteren Generationen Ursprung gegeben hatten.

---

*) ZIEGLER, Beiträge zur pathol. Anat. u. Physiol., 1886, Bd. 1.

Die folgende Darstellung wird zeigen, dass das Eindringen in die Vererbungsfrage von der Seite der Immunitätslehre her von dem erwarteten Erfolg nicht begleitet war.

Die Immunität der Nachkommen immuner Eltern kann bedingt sein:

1. durch eine echte erbliche Uebertragung eines der bedingenden Faktoren der von den Eltern erworbenen Immunität durch eine Uebertragung der neu erworbenen Eigenschaft auf das Keimplasma;
2. durch eine direkte Beeinflussung des Keimplasmas oder der Gewebe des sich entwickelnden Fötus durch das auf den Organismus der Mutter einwirkende immunisierende Agens — aktive Immunisierung;
3. durch Abgabe des von der Mutter gebildeten Antikörpers an den Fötus — passive Immunisierung;
4. durch Uebergang der in der Milch der Mutter enthaltenen Antikörper an das saugende Junge.

Es ist klar, dass von einer Vererbung sensu strictiori nur in dem zuerst angeführten Fall gesprochen werden kann, wenn also die Immunität durch das Keimplasma als solches übertragen wird.

Die ältesten Versuche, Tiere während der Tragzeit gegen pathogene Bakterien zu immunisieren, fielen positiv aus. CHAUVEAU[1] fand die Jungen von Schafen, welche gegen Milzbrand immunisiert waren, immun und analoge Resultate erzielten ARLOING, CORNEVIN & THOMAS[2] beim Rauschbrand.

Die negativen Ergebnisse, zu denen LÖFFLER[3] bei seiner Nachprüfung der CHAUVEAUschen Experimente an Ratten gelangte, stellen einen Einwand gegen die Zuverlässigkeit der Beobachtungen an sich nicht dar, da in diesen Fällen durch die Impfung selbst keine Immunität oder nur eine solche sehr geringen Grades zu erlangen war, denn »weder frühere Impfungen der Mutter, noch Impfung während der Schwangerschaft, noch selbsteigenes Ueberstehen mehrerer Impfungen hatte gegen die Infektion mit einer noch mäßigen Dosis wirksamen Materials zu schützen vermocht«.

Negativ fielen auch die Versuche DI MATTEIS[4] mit Milzbrand, Schweinerotlauf und Hühnercholera an Kaninchen und Meerschweinchen aus. Er immunisierte die trächtigen Muttertiere mit abgeschwächten Bazillen und fand in keinem Fall die Jungen immun.

Die Entscheidung, welche der gegebenen Möglichkeiten für das Zustandekommen der Immunität hier in den positiv ausgefallenen Versuchen vorliegt, ist jedoch auf Grund dieser Versuche selbst nicht zu treffen. Wie EHRLICH in Anschluss an seine gleich zu beschreibenden Versuche mit Recht feststellt, erscheint es wahrscheinlich, dass hier eine passive Immunisierung der Föten durch Mitgabe der mütterlichen Antikörper vorliegt, da die Prüfung der Immunität derselben nur 12—16 Tage nach dem Wurf stattfand. Dasselbe gilt für die Versuche von F. KLEMPERER[5] an Tieren, die gegen Pneumokokken immunisiert waren.

Selbst in den Versuchen von BURCHHARDT[6], welcher die Immunität der von mit Schafpocken geimpften Müttern stammenden Lämmer erst 4—6 Wochen nach dem Wurf vornahm, kann nach EHRLICH die Immunität noch auf der Mitgabe mütterlicher Antikörper beruhen. Dasselbe kann auch für die Versuche KITASATOS[7] am Meerschweinchen zutreffen, in denen sich die Jungen gegen Rauschbrand immunisierter Mütter noch 30 Tage nach der Geburt immun erwiesen.

Der erste, der diese Fragen einer streng methodischen experimentellen Untersuchung unterwarf, war EHRLICH[6]. Sein Programm ist mustergiltig geblieben, seine Fragestellung hat im Laufe von 12 Jahren weder eine Umgestaltung, noch auch nur eine Erweiterung oder Vertiefung erfahren, und seine Ergebnisse sind bis heute vollkommen aufrechterhalten und mannigfach bestätigt worden. Es ist deshalb ein etwas gründlicheres Eingehen auf die Fragestellung und Methodik geboten.

EHRLICH benutzte zu seinen Versuchen Mäuse, die durch systematische Verfütterung von Ricin, Abrin und Robin gegen diese pflanzlichen Toxalbumine eine hohe Immunität erlangt hatten, welche nach seinen früheren Feststellungen auf dem Antitoxingehalt des Serums beruht. Es waren durch dieses Verfahren bei den Eltern so bedeutende Immunitätsgrade zu erreichen, dass es schon evident hervortreten musste, wenn auch nur ein geringer Bruchteil der Immunität vererbt wurde. Zunächst stellte EHRLICH fest, indem er ein Männchen von hoher Abrinimmunität mit einem normalen Weibchen paarte, dass die Nachkommenschaft nicht den geringsten Grad von Abrinfestigkeit besaß, dass also das Idioplasma des Spermas nicht imstande ist, die Immunität zu übertragen*).

Zum Studium der mütterlichen Vererbung ging EHRLICH von Tieren aus, die schon vor Eintritt der Tragzeit immunisiert worden waren. Bei der Benutzung von Tieren, bei denen sich noch während der Gravidität Immunisierungsvorgänge abspielten, war nur ein negatives Resultat eindeutig, indem ein positiver Erfolg auf eine aktiv intrauterine Immunisierung der fötalen Gewebe zurückgeführt werden konnte.

Bei all diesen Versuchen wurde gleichmäßig ein positives Resultat erzielt, indem etwa 4 Wochen nach der Geburt eine ausgesprochene Immunität der Nachkommenschaft nachzuweisen war. Etwa $1^1/_2$ Monate nach der Geburt war zweifellos noch Immunität vorhanden, aber im Laufe des 3. Monats erlosch jede Spur derselben. Diese kurze Dauer sprach dafür, dass die Immunität, die bei der Nachkommenschaft immuner Mütter beobachtet wird, als passive Immunität aufzufassen ist und auf einer Mitgabe der mütterlichen Antikörper beruht. Gegen eine Vererbung der Immunität im eigentlichen Sinne spricht auch das völlige Fehlen derselben bei den Enkeln immuner Mütter. EHRLICH zieht aus diesen Thatsachen den Schluss, dass weder Spermatozoon noch Eizelle die Immunität übertragen kann, und dass somit eine erbliche Uebertragung der Immunität hier im eigentlichen Sinne des Wortes nicht stattfindet.

Die verhältnismäßig lange Dauer der passiven Immunität von 6, ja 8 Wochen stand mit der bekannten Thatsache der raschen Ausscheidung der bei der passiven Immunisierung eingeführten Antikörper nicht im Einklang, so dass noch die Frage zu beantworten war, ob sich die

---

*) Wie EHRLICH schon bemerkt, kommt diese Frage für die menschliche Pathologie nur bei dem sogenannten PROFETAschen Gesetz in Betracht, nach welchem auch die Nachkommen syphilitischer Väter gegen Syphilis immun sein sollen. Nach Ansicht der Syphilidologen ist jedoch dieses vermeintliche Gesetz durch die Thatsachen widerlegt (s. u. a. NEUMANN, Syphilis, Wien 1896). Für das Zustandekommen der Immunität bei Müttern von Kindern, die mit einer vom Vater übertragenen Syphilis zur Welt kommen (COLLESsches Gesetz), wäre nach dem gegenwärtigen Stand der Frage an eine aktive Immunisierung durch freie Rezeptoren, die von dem infizierten Fötus stammen, zu denken.

Antikörper entweder im jugendlichen Organismus besser konservieren oder ob sie durch neue Zufuhr von außen her ergänzt werden. Als Träger dieser neu zugeführten Antikörper konnte nur die Milch der immunen Mutter in Betracht kommen. Die Frage löste EHRLICH durch den »Vertauschungs- oder Ammenversuch«, indem er die etwa gleichzeitig von einer normalen und einer immunen Mutter geborenen Jungen vertauschte, d. h. dem normalen Jungen eine immune Amme und dem immunen Jungen eine normale Amme gab. Die Versuche zeigten, dass eine längere Haltbarkeit des intrauterin zugeführten Antitoxins im jugendlichen Organismus nicht existiert. Sie bewiesen mit Sicherheit, dass die Milch dem säugenden Organismus das Antitoxin zuführt und ihm eine hohe, mit der Dauer der Säugung wachsende Immunität verleiht. Die lange Persistenz des giftfesten Zustandes beruht auf einer Uebertragung des Antikörpers durch Säugung. Bei den Jungen immuner Mütter, welche von normalen Ammen gesäugt wurden, war der Immunitätsgrad schon nach 21 Tagen ein außerordentlich geringer, während die Antitoxinübertragung durch die Milch bedeutend genug ist, dass die Nachkommen immuner Mütter, falls sie von diesen selbst genährt werden, erst nach 7—8 Wochen ihre Immunität einbüßen. Auch bei der Immunisierung einer säugenden Maus gegen Schweinerotlauf nach dem Wurf konnte EHRLICH die Uebertragung der Immunität auf das saugende Junge durch die spezifischen baktericiden Schutzstoffe der Milch feststellen.

Die letzte, für das Zustandekommen der Säugungsimmunität in Betracht kommende Möglichkeit, dass nämlich durch die Milch immunisierende Stoffe übertragen würden, welche eine aktive Immunisierung herbeiführten, konnte EHRLICH durch Versuche mit Ricin von der Hand weisen. Ricin erzeugt vom Darmkanal aus besonders leicht Immunität und müsste, falls es in die Milch überginge, den saugenden Jungen eine länger dauernde Immunität verleihen, als dies bei der Säugung durch Mütter der Fall ist, welche schon vor Eintritt der Tragzeit immunisiert sind. Dies tritt jedoch nicht ein.

Es bleibt also nach diesen Veruchen von einer eigentlichen Vererbung der Immunität nichts übrig und die Immunität, welche nur bei den Jungen immuner Mütter vorkommt, beruht zum Teil auf einem intrauterinen Uebergang der mütterlichen Antikörper in den Kreislauf des Fötus oder auf einer Ueberlieferung an das saugende Junge durch die Milch der immunen Mutter.

TIZZONI & CENTANNI[9] gelangten bei ihren Untersuchungen zu Resultaten, die von denen, welche EHRLICH erhielt, prinzipiell abweichen. Sie führten ihre Experimente an Kaninchen aus, indem sie zur Zucht tollwutimmune Männchen und tetanusimmune Weibchen verwandten. Die Jungen waren immun gegen Tollwut. Es hätte also hier eine wirkliche Vererbung der Immunität vom Vater auf die Nachkommen stattgefunden. Wenn WERNICKE[10] mit TIZZONI darauf hinweist, dass entsprechend den Erfahrungen von ROUX und CALMETTE über Ausnahmen von der Spezifizität der Antitoninwirkung vielleicht die Tetanusimmunität der Mütter für die Lyssaimmunität der Jungen verantwortlich sei, so könnte über diese an sich sehr unwahrscheinliche Vermutung ebenso wie über andere mögliche Fehlerquellen der Versuche von TIZZONI & CENTANNI nur das erneute und modifizierte Experiment entscheiden. Auf weittragende Ver-

suchsfehler bei der Prüfung der Immunität haben EHRLICH & HÜBENER[11] hingewiesen.

Die Versuche von CHARRIN & GLEY[12] über Vererbung der Immunität gegen Bac. pyocyaneus führten diese Autoren zu der Ansicht, dass der Vater die Immunität in einigen seltenen Fällen auf die Jungen übertrage, dass diese Uebertragung eine inkonstante, und die Immunität der Jungen meistens eine unvollständige und unzureichende sei. EHRLICH & HÜBENER[11] haben die Versuche von CHARRIN & GLEY einer sorgfältigen kritischen Analyse unterzogen, auf die hier nur verwiesen sei, und kamen zu dem Schluss, dass die Ansicht von der Rolle des Vaters für die Uebertragung der Immunität auf die Nachkommen und die Inkonstanz der Ergebnisse nur auf Versuchsfehlern beruht, denen die Untersucher zum Opfer gefallen sind.

Bei Versuchen mit tetanusimmunisierten Meerschweinchen und Mäusen gelangten EHRLICH & HÜBENER[11] demgegenüber zu Resultaten, die mit den von EHRLICH früher erhaltenen durchaus übereinstimmten. Im Gegensatz zu den Angaben TIZZONIS[13] stellten EHRLICH & HÜBENER fest, dass auch beim Tetanus keine vom Vater übertragene Immunität besteht. Nur die immune Mutter übertrug eine Immunität, welche mit dem Ende des zweiten, sicher nach dem dritten Lebensmonat der Jungen erlosch.

Eine vollkommene Bestätigung der prinzipiellen Befunde EHRLICHS brachten VAILLARDS[14] Versuche, die an Meerschweinchen und Kaninchen, welche gegen Tetanusgift immunisiert waren, an milzbrandimmunen Kaninchen und an Meerschweinchen, die gegen Cholera und Hühnercholera immunisiert waren, angestellt sind. Besonders zahlreich sind bei VAILLARD Versuche über die Uebertragung der Immunität vom Vater auf die Nachkommen, die in Uebereinstimmung mit EHRLICHS Resultaten ergeben: Allein die Mutter ist imstande, ihre Immunität an die Nachkommen zu übertragen, der Vater vererbt seine Immunität niemals.

Die Versuche, welche WERNICKE[10] an diphtherieimmunen Meerschweinchen anstellte, fielen im gleichen Sinne aus. Es zeigte sich, »dass bei der Diphtherie eine Immunität vom Vater nicht übertragen wird; nur die Mutter ist imstande, dieselbe zu übermitteln. Die übertragene Immunität ist bei den Enkeln nicht mehr zu konstatieren, scheint aber für die Kinder längere Zeit zu bestehen, da im 3. Monat eine erhebliche Immunität bei denselben noch vorhanden ist. Die Uebertragung der Immunität durch die Säugung besteht auch bei Meerschweinchen, doch scheint die Immunität der Jungen immuner Mütter bei Meerschweinchen namentlich auf dem Umstande zu beruhen, dass bei der Größe der neugeborenen Meerschweinchen, die nicht selten $^1/_5$—$^1/_6$ des Gewichts des Muttertieres haben, ein großer Bruchteil des mütterlichen Antikörpers den Jungen mitgegeben wird.« Die Zufuhr von Muttermilch spielt auch für die Ernährung der jungen Meerschweinchen keine so wichtige Rolle, da sie schon einige Tage nach der Geburt selbständig zu fressen anfangen und auch am Leben bleiben, wenn die Mutter 4—6 Tage nach der Geburt stirbt*).

*) Die Uebertragung von Immunsubstanz durch die Milch verhält sich bei verschiedenen Tierspecies nicht gleichartig. Am günstigsten scheinen hierfür die Verhältnisse bei Mäusen zu liegen (EHRLICH). Auf die geringe Bedeutung der Milch bei Meerschweinchen haben WERNICKE und DIEUDONNÉ hingewiesen. VAILLARD[14], sowie WIDAL & SICARD (Compt. rend. soc. de biol., 1897) konnten auch

Remlingers[15] Versuche, welche sich auf die Uebertragung der Typhusschutzstoffe und Agglutinine erstrecken, bestätigen die negativen Resultate bezüglich der Rolle des Vaters. Die Uebertragung der Antikörper durch Säugung hat nach Remlingers Ansicht beim Kaninchen und Meerschweinchen keine Bedeutung.

Gründliche Versuche über die Uebertragung der Agglutinine liegen von Dieudonné[15a] vor. Dieudonné immunisierte Meerschweinchen mit abgetöteten Cholerakulturen; das Serum der Meerschweinchen agglutinierte noch in der Verdünnung 1 : 300—500. Die von zur Zeit der Zeugung hochimmunisierten Eltern stammenden Jungen besaßen sofort nach der Geburt ein agglutinierendes Serum, das aber weit weniger agglutinierte, als das der Eltern. Einen Monat nach der Geburt waren die Agglutinine fast völlig verschwunden. Wurde die Immunisierung des Weibchens bis zum Wurf fortgesetzt, so dass die Agglutinationswirkung des Serums und der Milch eine beträchtlichere war, dann besaßen auch die Jungen mehr Agglutinine im Serum. Innerhalb eines Monats trat auch hier ein erheblicher Rückgang und nach 2 Monaten ein völliges Verschwinden der Agglutinine ein. Auch hier war die Mutter von ausschließlicher Bedeutung und eine Uebertragung der Immunität auf die Enkel fand nicht statt. Ein Versuch mit »Ammenwechsel« zeigte im Einklang mit der Beobachtung Wernickes, dass auch hier die Uebertragung durch die Milch eine geringe Rolle spielt. Hierfür scheinen auch Dieudonné die von Wernicke hervorgehobenen, dem Meerschweinchen eigentümlichen Momente maßgebend.

Die neueste Arbeit in dieser Richtung, durch welche Dzierzgowski[16] feststellen will, dass die Antitoxine die Placenta nicht passieren, kann wohl die vielfachen entgegengesetzten Resultate nicht erschüttern. Metschnikoffs[17] Kritik dürfte zutreffend sein, dass die von Dzierzgowski gewählte Versuchsanordnung, bei welcher vom Pferd stammendes Diphtherieantitoxin Ziegen und Hündinnen injiziert wurde, die Bedingungen für den Durchtritt des Antitoxins durch die Placenta erheblich ändert. Bei dem vergeblichen Versuch Dzierzgowskis, im Serum des Füllens einer gegen Diphtherie immunisierten Stute Antitoxin nachzuweisen, dürfte, wie Metschnikoff bemerkt, der negative Erfolg auf eine zu späte Prüfung des Serums — 10 Monate nach der Geburt — zurückzuführen sein*).

Von verschiedenen Seiten wurden die Schutzstoffe untersucht, welche von immunisierten Hühnern dem Eiinhalt mitgegeben wurden. Klemperer[5] fand in den Eiern gegen Tetanus immunisierter Hühner Tetanusantitoxin nur im Dotter, nicht im Eiweiß. Kitt[18] injizierte Hühnern den Inhalt von Eiern, die von gegen Hühnercholera immunisierten Hühnern stammten, und erzielte Immunität. Sclavo[19] immunisierte Hühner gegen Diphtherie durch Injektion abgeschwächter Kulturen und fand, dass das Eiweiß der Eier Meerschweinchen gegen Infektion mit der tödlichen Dosis Diphtheriebazillen schützte. In neuerer Zeit hat Dzierzgowski[20] Versuche über den Uebergang von Diphtherieantitoxinen in Hühnereier angestellt. Er immunisierte die Hühner zuerst

---

ei Meerschweinchen, bei Katzen und beim Menschen Uebertragung der Agglutinine urch die Muttermilch nicht feststellen, während sie bei Mäusen stattfand. Widal Sicard vermuten Differenzen im Chemismus der Verdauung als die Ursache eses abweichenden Verhaltens.

*) Intrauterine Uebertragung von Präzipitinen aktiv immunisierter Mütter auf n Fötus hat in jüngster Zeit Merkel[34] an Kaninchen beobachtet.

passiv durch Antitoxininjektion und fand in den Eiern derselben k Antitoxin.

Als er weiterhin die Hühner aktiv immunisierte, wies er Antito in sämtlichen Eiern, und zwar nur im Dotter, nach. Auch für die Versuche nimmt DZIERZGOWSKI wohl mit Recht an, dass ebensowe wie bei den Säugetieren eine eigentliche Vererbung der Immunität v liegt, sondern dass die aus dem mütterlichen Organismus stammend Antitoxine unverändert in die Eisubstanz übergehen. Es handelt si auch hier höchstwahrscheinlich nur um eine passive Uebertragung d Immunität.

Nach den Resultaten der Versuche EHRLICHS, EHRLICHS & HÜBENE WERNICKES, VAILLARDS, REMLINGERS ist die biologisch so bedeutsa Frage nach der Vererbung der erworbenen Immunität gleichsam z sammengeschrumpft auf eine Frage von geringerer, wenn auch immerh erheblicher Bedeutung, die Frage der intrauterinen Uebertragung d Antikörper*).

Das Studium des Antikörperaustausches zwischen Mutter und Föt bietet hohes physiologisches Interesse. Eine vielseitige Untersuchu dieser Beziehungen ist erst im Beginn, doch lässt sich heute sch ersehen, dass die Verhältnisse hier komplizierter liegen, als es na den bisher angeführten Beobachtungen zunächst den Anschein hat.

Es zeigt sich hier vor allem, dass die placentare Scheidewand nic etwa ein Filter darstellt, durch welches hindurch ein einfacher Ausglei der Immunsubstanzen von Mutter und Fötus stattfindet, sondern da hier Vorgänge einer eigenartigen Selektion stattfinden müssen, dem zufolge dem Fötus eine ganz bestimmte Sonderstellung in Bezug a seine Antikörper zukommt. Es mag sein, dass hier ein gewisser Unte schied zwischen den bisher untersuchten immunisatorisch erzeugt und den normalen Antikörpern besteht, indem die ersteren in größer Zahl auf den Fötus übergehen, doch reicht hier das vorhandene Beo achtungsmaterial zu einem abschließenden Urteil noch keineswegs au

RÖMER[21] konnte in je einem Falle auch den Uebergang von Tetanu resp. Diphtherieantitoxin von einer tragenden Stute auf das Fohlen nic konstatieren. Dagegen geht nach POLANO[28] beim Menschen der Mutt injiziertes Tetanusantitoxin auf den Fötus über. KRAUS[22] beobachte bei Ziegen und Kaninchen den Uebergang von immunisatorisch erzeugt hämolytischen Ambozeptoren von der Mutter auf die Jungen und musst da er dieselben in der Milch nicht fand, deren ausschließliche intr uterine Uebertragung annehmen**).

Es seien hier zunächst einige Beobachtungen angeführt, welche zeige dass in Bezug auf den normalen Antikörpergehalt der fötale Organism dem mütterlichen gegenüber seine Individualität bewahrt.

Es kommt offenbar vor, dass gewisse Substanzen, die im Sin EHRLICHS als Haptine zu bezeichnen sind und die dem Serum d mütterlichen Organismus zukommen, vom Fötus noch nicht gebild werden, während des intrauterinen Lebens auch nicht auf denselb übertragen werden und erst nach der Geburt früher oder später e stehen.

*) Ueber erbliche Uebertragung der Infektionskrankheiten und die Dur lässigkeit der Placenta für Infektionserreger vergleiche die Ausführungen WASS MANNS im I. Bande dieses Handbuches.

**) BULLOCH[23] dagegen fand in der Milch immunisierter Kaninchen reichl hämolytische Ambozeptoren.

Als der erste hat wohl RESINELLI[24] festgestellt, dass die hämolytische Kraft des menschlichen fötalen Serums hinter der des Serums des erwachsenen Menschen zurücksteht. Auch HALBAN & LANDSTEINER[25] fanden die hämolytische Kraft des menschlichen fötalen Serums Kaninchenblut gegenüber geringer als die des Serums Erwachsener. Handelt es sich hier wohl nur um quantitative Unterschiede, so konnte MARSHALL[26] einen wesentlichen qualitativen Unterschied konstatieren, indem er fand, dass fötales menschliches Serum auch in großen Mengen auf Meerschweinchenblut überhaupt keine hämolytische Wirkung ausübt, während anderen Blutarten gegenüber eine dem Serum Erwachsener gegenüber geringere Wirkung besteht. H. SACHS[27] fand dasselbe Verhalten beim fötalen Rinderserum und stellte durch eine sorgfältige Analyse fest, dass hier ein Fehlen des Ambozeptors vorliegt, während die andere Komponente dieses normalen Hämolysins, das Komplement, vorhanden ist. Ob es sich hier um einen Uebergang des Komplements von der Mutter auf den Fötus handelt, oder ob das Komplement dem Fötus selbst entstammt, ist vorläufig nicht festzustellen. Dasselbe Verhältnis konstatierte POLANO[28] beim Serum menschlicher Föten dem Taubenblut gegenüber. Eine Uebereinstimmung aller Säugetierarten in dieser Hinsicht scheint aber nicht stattzufinden, denn der Gehalt des Serums neugeborener Hunde an Hämolysinen für Meerschweinchen- und Kaninchenblut ist nach meinen Beobachtungen quantitativ genau der gleiche, wie der des Serums erwachsener Hunde.

Bezüglich normaler Bakterienagglutinine konnte G. MÜLLER[29] feststellen, dass dieselben im fötalen Blut verschiedener Tiere in erheblich geringerem Maße vorhanden sind, als im Serum ausgewachsener Tiere.

POLANO[28] zeigte, dass der Gehalt des fötalen Menschenserums an Antitoxin gegenüber dem Staphylolysin im Vergleich zu dem des mütterlichen Serums zurücksteht.

In den Fällen, in denen nur quantitative Unterschiede beobachtet werden, kann natürlich ebensogut das mütterliche Blut als auch der fötale Organismus selbst die Quelle der betreffenden Substanzen sein.

Bei dem engen Zusammenhang, der zwischen den Rezeptoren der Blutkörperchen und den normalen Hämolysinen des entsprechenden Serums besteht und der besonders seinen Ausdruck in dem Fehlen von Autolysinen findet (EHRLICH & MORGENROTH[30]), ist es nicht überraschend, dass den Differenzen des fötalen und mütterlichen Serums auch Differenzen in den Rezeptoren des Blutes entsprechen.

Dies findet besonders seinen Ausdruck darin, dass beim Menschen mütterliches Serum das Blut des Fötus und fötales Serum das Blut der Mutter agglutiniert, wie HALBAN[31] fand. Ein Beispiel für die Entstehung von Rezeptoren der Blutkörperchen während der ersten Lebenstage teilte neuerdings SACHS[24] mit.

Es wird angesichts der Thatsache, dass die Placenta für gewisse normale Ambozeptoren des mütterlichen Serums undurchlässig ist, nicht erstaunlich sein, dass auch durch Immunisierung erzeugte Antikörper, die höchstwahrscheinlich als Ambozeptoren angesehen werden dürfen, in einzelnen Fällen nicht, wenigstens nicht in nachweisbaren Mengen, intrauterin auf den Fötus übergehen, wie dies wohl bei den Vaccineschutzstoffen der Fall ist.

Bei der Vaccineimmunität scheinen nach den vorliegenden Untersuchungen der neueren Zeit die von der Mutter gebildeten Schutzstoffe gewöhnlich nicht in erheblicher Menge auf den Fötus überzugehen. Da

ein einfacher Ausgleich der Schutzstoffe zwischen Mutter und Kind *nicht* stattfindet, wir auch eine Methode zur quantitativen Bestimmung dieser Schutzstoffe nicht besitzen, also auch nicht wissen können, in welcher Konzentration die Vaccineschutzstoffe im Serum der geimpften Mutter angehäuft sind, kann auf Grund der vorliegenden Versuche der Uebergang von Vaccineschutzstoffen von Mutter auf Kind durch die placentare Scheidewand nicht ganz als ausgeschlossen erachtet werden. Die vereinzelten Fälle von Behm[32] und von Palm[33], die zahlreichen Fälle von Burchhardt[6], in denen die Impfung von Kindern vaccinierter Mütter in den ersten Lebenstagen erfolglos blieb, auf Unwirksamkeit der Lymphe oder gelegentliches Versagen der Impftechnik zurückzuführen, liegt zunächst keine zwingende Veranlassung vor. Am wahrscheinlichsten dürfte es wohl sein, dass bei sehr intensiver Bildung von Schutzstoffen im mütterlichen Organismus das an den Fötus abgegebene Quantum derselben zu einem wirksamen Schutz in den ersten Lebenstagen gerade noch genügend sein kann, ohne dass dies Vorkommnis die allgemeine Regel bildet.

Litteratur.

[1] Chauveau, Ann. Pasteur, 1888. — [2] Thomas, Compt. rend. acad. d. scienc., 1894. — [3] Löffler, Mitteil. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881. — [4] di Mattei, Estratto del Bull. dell' acad. med. di Roma, 1885/88, vol. 8. — [5] F. Klemperer, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 31. — [6] Burchhardt, Arch. f. klin. Med., 1879, Bd. 24. — [7] Kitasato, cit. nach Ehrlich, Ztsch. f. Hyg., 1892, Bd. 12. — [8] Ehrlich, Ztschr. f. Hyg., 1892, Bd. 12. — [9] Tizzoni & Centanni, Centralbl. f. Bakt., 1893, Bd. 13, S. 80. — [10] Wernicke, Festschrift z. 100jähr. Stiftungsfeier des med.-chirurg. Friedrich-Wilhelms-Instituts, 1895, S. 525. — [11] Ehrlich & Hübener, Ztschr. f. Hyg., 1894, Bd. 18. — [12] Charrin & Gley, Compt. rend. acad. d. scienc., 1893, Nr. 19; Compt. rend. soc. d. biol., 1893, p. 883; Arch. d. phys. et path., 1893, t. 4, Nr. 1. — [13] Tizzoni, Deutsche med. Woch., 1894, Nr. 6. — [14] Vaillard, Ann. Pasteur, 1896. — [15] Remlinger, ibid., 1899. — [15a] Dieudonné, Festschrift zum 50jähr. Bestehen der physik.-med. Gesellsch. Würzburg, 1899. — [16] Dzierzgowski, Arch. d. scienc. biol., St. Pétersbourg 1901, t. 8. — [17] Metschnikoff, L'immunité dans les maladies infectieuses, Paris 1901. — [18] Kitt, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 4, H. 2. — [19] Sclavo, Giorn. della R. Acad. di med. di Torino, vol. 42, H. 9/10. — [20] Dzierzgowski, Gaz. lekarska, 1901, Nr. 15/16; Ref. Centralbl. f. allg. Path., 1901, Bd. 12, S. 715. — [21] Römer, Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 46. — [22] Kraus, Wiener klin. Woch., 1901, Nr. 31. — [23] Bulloch, Transact. of the Pathol. Soc. of London, vol. 53, Part. II, 1902. — [24] Resinelli, Ferrara 1901. — [25] Halban & Landsteiner, Münch. med. Woch., 1902, Nr. 12. — [26] Marshall, cit. bei Sachs, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, Nr. 7. — [27] Sachs, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, Nr. 7. — [28] Polano, Experim. Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft, Habilitationsschrift Würzburg 1904. — [29] G. Müller, Ueber Agglutinine normaler Tiersera. Inaug.-Diss. Bern 1901. — [30] Ehrlich & Morgenroth, Berl. klin. Woch., 1900, Nr. 21. — [31] Halban, Wiener klin. Woch., 1900, Nr. 24. — [32] Behm, Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., 1882, Bd. 8. — [33] Palm, Arch. f. Gynäkol., 1901, Bd. 32. — [34] Merkel, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 8.

XIV.

Immunität bei Milzbrand.

Von

Prof. Dr. G. Sobernheim

in Halle a. S.

I. Natürliche Immunität.

Neben vielen empfänglichen Tieren giebt es eine Anzahl von Tier- rten und Tierrassen, welche sich sowohl gegenüber der spontanen wie ler experimentellen Milzbrandinfektion mehr oder minder refraktär eigen (vergl. Bd. II, Kap. »Milzbrand«). Zwar können wir hier so enig, wie bei den meisten übrigen Infektionskrankheiten, von einer ollkommenen und absoluten Immunität sprechen, doch ist der Grad er Widerstandsfähigkeit mancher Tiere ein so erheblicher, dass es erst nes sehr energischen infektiösen Eingriffes unter Verwendung größerer engen eines möglichst virulenten Impfstoffes bedarf, um bei derartigen dividuen eine Milzbrandinfektion künstlich, gewissermaßen gewaltsam, ervorzurufen. Zwischen dem stark refraktären Verhalten dieser Tiere, ie z. B. des Geflügels und der Kaltblüter einerseits und der hohen mpfänglichkeit der Meerschweinchen, Mäuse, Kaninchen u. s. w. an- ererseits existiert eine ganze Stufenleiter von Resistenzgraden, und bei anchen Tierarten, die sich etwa auf mittlerer Höhe bewegen, erscheint s in der That geradezu in das Belieben des einzelnen gestellt, ob er ie als »natürlich immun« oder als »natürlich empfänglich« zu bezeichnen eneigt ist. Für die Immunitätsforschung genügt freilich die Kenntnis er an sich bemerkenswerten Thatsache, dass z. B. Hunde oder Ratten war wesentlich widerstandsfähiger als Mäuse und Meerschweinchen egen Milzbrand sind, im Vergleich mit Tauben und Fröschen dagegen elativ leicht infiziert werden können, und sie wird dem Studium der m Organismus hierbei wirksamen Kräfte und eigenartigen Vorgänge nachgehen können, ohne sich in den müßigen Streit, ob Ratten als milzbrandimmun oder milzbrandempfänglich anzusehen seien, einmischen zu brauchen.

Leider bewegen wir uns bezüglich der Ursachen der natürlichen Milzbrandimmunität bis zum heutigen Tage noch immer auf dem Boden der Hypothese und haben bisher trotz zahlreicher jahrelanger und sorgfältiger Untersuchungen eine befriedigende Erklärung nicht gefunden. Da gerade der Milzbrand diejenige Infektionskrankheit darstellt, bei welcher das Problem

der Immunität von Anfang an mit besonderem Eifer studiert worden ist und der Kampf zwischen Phagocytenlehre und der auf der Schutzkraft der zellfreien Körpersäfte fußenden Theorieen sich im wesentlichen abgespielt hat, so möge es genügen, an dieser Stelle auf die bei den allgemeinen Kapiteln über Immunität angeführten Thatsachen kurz hinzuweisen. Die wahre Ursache der natürlichen Milzbrandimmunität ist uns nach wie vor verborgen. Haben uns die Arbeiten einer Reihe von Forschern (Petruschky, Frank u. a.) die Ueberzeugung gebracht, dass die Phagocytose in dem von Metschnikoff gewollten Sinne als einzige und ausreichende Erklärung für die Widerstandsfähigkeit der von Natur gegen Milzbrand refraktären Tierarten sicherlich nicht angesehen werden kann, so vermögen uns ohne Frage auch alle sonstigen Erklärungsversuche das Wesen der natürlichen Immunität kaum zu enthüllen. Dass eine zu hohe Körpertemperatur bei den Vögeln, oder eine zu niedrige bei den Fröschen, oder die stark alkalische Reaktion des Blutes bei den Ratten, oder ganz allgemein baktericide Eigenschaften des Blutserums in letzter Linie nicht die natürliche Immunität bedingen, dürfte heute keiner weiteren Erläuterung mehr bedürfen.

Es war ja anfänglich, als man die Entdeckung gemacht hatte, dass das Blutserum gewisser Individuen und Tierarten im Reagenzglase für die verschiedensten Mikroorganismen bakterientötende Eigenschaften besitzt, ein naheliegender Gedanke, auf diese Fähigkeit die natürliche Resistenz der Tiere gegenüber den entsprechenden Infektionserregern zurückzuführen. Wie wenig eine solche Hypothese aber gerade für den Milzbrand zutreffend ist, ergiebt sich schon ohne weiteres aus der bekannten und auch bereits früher*) hervorgehobenen Thatsache, dass z. B. das Blut hochempfänglicher Tierarten, wie Kaninchen, im Reagenzglase Milzbrandbazillen außerordentlich energisch abtötet, während andererseits Hunde- oder Hühnerserum, also das Serum zweier Tierarten, welche durch Milzbrand nur schwer infiziert werden können, in vitro so gut wie jeder baktericiden Wirkung ermangelt. Der Versuch, Milzbrandempfänglichkeit und Milzbrandimmunität durch das Verhalten des zellfreien Blutserums gegenüber Milzbrandbakterien erklären zu wollen, ist daher auch sehr bald verlassen und erst neuerdings wieder durch Bail auf Grund sorgfältiger, im Verein mit Pettersson angestellter Experimentalstudien aufgenommen worden.

Die genannten Forscher beschäftigten sich mit dem Kaninchenserum einerseits, dem Hunde- und Hühnerserum andererseits. Nach Bail und Pettersson zeigt sich das Kaninchenserum in vitro bakterientötend, weil es entsprechend der Ehrlichschen Lehre die beiden hierzu erforderlichen Komponenten, nämlich Ambozeptor und Komplement enthält; das Hundeserum dagegen ermangelt dieser Fähigkeit, da es lediglich über den bakterienbindenden Ambozeptor verfügt. Erst durch Hinzufügen eines geeigneten Komplements in Gestalt von kleinsten Mengen von Kaninchenserum oder Hundeleukocyten erwirbt auch das Hundeserum im Reagenzglase baktericide Fähigkeiten. Wie das Hundeserum verhält sich das Hühnerserum, das an sich außerhalb des Tierkörpers auf Milzbrandbazillen kaum schädigend einwirkt, aber nach Komplettierung durch Knochenmark oder Leukocyten exquisit baktericid wird. Im Hinblick auf diese letztere durch eine Reihe gründlicher Versuche gestützte Thatsache glaubt Bail die natürliche Immunität gewisser Tierarten doch mit baktericiden Eigenschaften des Blutes begründen zu dürfen, die in vitro eben nur bei Nachahmung der innerhalb des Organismus wirksamen Kräfte, d. h. bei gleichzeitiger Anwesenheit des

*) S. Bd. II, S. 34.

Komplementes, entdeckt werden können. Warum andererseits das stark baktericide Serum des empfänglichen Kaninchens innerhalb des Tierkörpers versagt, will BAIL gleichfalls ermittelt haben durch den Nachweis, dass die sämtlichen Organe des Kaninchens eine antibaktericide Substanz enthalten, welche imstande ist, den Ambozeptor des Serums zu binden und daher im lebenden Körper eine Abtötung der Bakterien zu verhindern. Es ließ sich zeigen, dass auch in vitro durch Zusatz kleiner Mengen der verschiedensten Organverreibungen das Kaninchenserum seiner milzbrandfeindlichen Eigenschaften völlig beraubt wird.

Es muss der weiteren Forschung überlassen bleiben, durch experimentelle Nachprüfung zu entscheiden, inwieweit diese von BAIL entwickelten Anschauungen zur Erklärung der natürlichen Milzbrandimmunität geeignet sind. Ueber den völligen Mangel spezifisch immunisierender Antikörper im Blute natürlich immuner Tiere wird an späterer Stelle berichtet werden.

II. Künstlich geschaffene Immunität.

a) Aktive Immunisierung.

Das einmalige Ueberstehen einer Spontanerkrankung hinterlässt für einige Zeit eine gewisse Immunität.

Die künstliche Immunisierung empfänglicher Tierarten gegen Milzbrand ist auf mancherlei Weise versucht worden. Man hat dabei die für das Immunisierungswerk überhaupt gangbaren drei Wege eingeschlagen und teils abgeschwächte Kulturen, teils kleinste Mengen virulenter Kulturen, teils keimfreies Material, in Gestalt von sterilisierten Kulturen oder Milzbrandorganen, für diesen Zweck herangezogen, jedoch lediglich mit Hilfe des erstgenannten Verfahrens befriedigende Resultate zu erreichen vermocht.

1. Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen.

TOUSSAINT war der erste, der im Jahre 1880 über die erfolgreiche Immunisierung von Tieren gegen Milzbrand berichtete und dabei der Ueberzeugung Ausdruck gab, dass ihm das mit Hilfe bakterienfreien Milzbrandmaterials gelungen sei. Die TOUSSAINTsche Methode bestand darin, dass das Blut von Milzbrandtieren 10 Minuten auf 55° erhitzt und nun in Mengen von 3—6 ccm Schafen injiziert wurde. Wenn auch die TOUSSAINTschen Versuche nach ihrem thatsächlichen Inhalt zu Recht bestanden, so war doch ihre Deutung, wie alsbald durch PASTEUR in überzeugender Weise dargethan werden konnte, eine irrtümliche. Nicht um ein bakterienfreies Blut handelte es sich bei den TOUSSAINTschen Experimenten, vielmehr um die Verwendung lebender Bakterien, die unter dem Einfluss des erwähnten Eingriffs keine völlige Abtötung, sondern nur eine Herabsetzung ihrer pathogenen Wirksamkeit erfahren hatten. Diese bedeutsame Feststellung bildete für PASTEUR zugleich den Ausgangspunkt seiner eigenen Schutzimpfungsmethode.

Zur Immunisierung von Schafen und Rindern wurde im Jahre 1881 an Stelle des unzuverlässigen TOUSSAINTschen Verfahrens durch PASTEUR eine Methode empfohlen, welche darin besteht, dass die betreffenden Individuen mit zwei in verschiedenem Grade abgeschwächten Stämmen in einem zwölftägigen Intervall geimpft werden. Diese Stämme, »premier vaccin« und »deuxième vaccin«, wurden durch Züchtung

virulenter Milzbrandkulturen bei höherer Temperatur in der früher (Bd. II) beschriebenen Weise gewonnen und waren in ihrer Pathogenität derart bemessen, dass Vaccin I nur noch weiße Mäuse mit Sicherheit, Meerschweinchen dagegen nicht mehr regelmäßig tötete, während Vaccin II für Meerschweinchen, nicht aber mehr für sämtliche Kaninchen tödlich war. Die Impfung mit Vaccin I erwies sich zur erfolgreichen Immunisierung als unzureichend und sollte lediglich als Vorbereitung dienen für die Impfung mit dem stärkeren eigentlich immunisierenden Vaccin II.

Die PASTEURsche Schutzimpfung wurde in dem denkwürdigen Versuch von POUILLY-LE-FORT zum ersten Male einer größeren Corona von Sachverständigen demonstriert. 24 Hammel, 1 Ziege, 6 Rinder wurden in der eben geschilderten Weise mit Vaccin I und II präventiv geimpft und 14 Tage nach der letzten Injektion gleichzeitig mit 24 Hammeln, 1 Ziege und 4 Rindern, welche zur Kontrolle dienen sollten, mit sporenhaltiger virulenter Milzbrandkultur subkutan infiziert. Zwei Tage später waren sämtliche vorbehandelten Tiere völlig munter und ohne alle Krankheitserscheinungen, während die nicht immunisierten Rinder die schwersten Symptome des Impfmilzbrandes darboten, alle übrigen Kontrolltiere bereits tot waren. Wenn auch in der Folgezeit hinsichtlich der praktischen Verwertung und Brauchbarkeit dieser Schutzimpfungsmethode mancherlei Zweifel geäußert worden, und spätere Versuche sowohl im Experiment, wie in der Praxis nicht gleich günstig ausgefallen sind, so war doch ohne Frage hiermit in zielbewusster Weise der sichere und wissenschaftlich bedeutsame Beweis erbracht, dass unter Benutzung abgeschwächter Milzbrandkulturen eine Immunisierung höchst empfänglicher Tiere gegen Milzbrand gelingt.

Wissen wir, dass auch bei anderen Infektionskrankheiten der Erfolg der Immunisierung nicht zum geringsten Teil von Besonderheiten der in Frage kommenden Tierart abhängig ist, so gilt dies in ganz hervorragendem Maße vom Milzbrand. Weitere Untersuchungen führten nämlich zu dem wichtigen Resultat, dass das PASTEURsche Verfahren vollkommen versagt oder wenigstens außerordentlich unzuverlässige Ergebnisse liefert, sobald man seine Anwendung bei kleineren Tieren versucht. Schon KOCH und seine Mitarbeiter, GAFFKY und LÖFFLER, kamen auf Grund umfassender, an einem zahlreichen Tiermaterial ausgeführter Prüfungen zu dem Schlusse, dass Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten und Mäuse mit Hilfe der PASTEURschen Impfstoffe gegen eine Infektion mit virulentem Milzbrand nicht immunisiert werden können. Es gelingt zwar, wie spätere Untersuchungen gezeigt haben, in etwas anderer Weise auch bei diesen Tieren mit abgeschwächten Kulturen gelegentlich eine aktive Immunisierung zu bewirken, doch ist dies meist mit allergrößten Schwierigkeiten verbunden und höchst unzuverlässig.

Was zunächst Kaninchen anlangt, so hatten auch ROUX & CHAMBERLAND, die sich dieser Frage später mit besonderem Interesse annahmen, bei subkutaner Verimpfung der PASTEURschen Vaccins nur Misserfolge zu verzeichnen und empfahlen als brauchbare Methode die Einspritzung großer Mengen des I. Vaccin (40 ccm) in die Ohrvene. Die Injektion soll dann nach 2—3 Tagen wiederholt und nun eine subkutane Impfung mit 0,25 ccm des II. Vaccin angeschlossen werden. Wenn auch die Angaben ROUXS & CHAMBERLANDS nicht in vollem Umfange bestätigt werden konnten und namentlich noch in jüngster Zeit durch

MELNIKOW-RASWEDENKOW auf Grund sorgfältiger Nachprüfungen auf das lebhafteste bekämpft worden sind, so kann man sich immerhin überzeugen, dass thatsächlich eine Immunisierung von Kaninchen mit Hilfe des erwähnten Verfahrens möglich ist. Freilich fallen meist eine größere Anzahl von Tieren dem Immunisierungsprozess bezw. der ersten Probeimpfung zum Opfer. Es scheint daher zweckmäßig, noch vorsichtiger und langsamer zu operieren und die Vorbehandlung der Tiere unter ganz allmählicher Steigerung der Dosis und Virulenz der Kulturen vorzunehmen, wie dies wohl zuerst durch FELTZ geschehen, der unter Benutzung von 3—4, in verschiedenem Grade abgestuften Vaccins zum Ziele gelangte. Auf Grund eigener Erfahrungen und in Uebereinstimmung mit den neuerdings auch von MARCHOUX in gleichem Sinne gemachten Beobachtungen kann ich diese Angabe nur bestätigen. Wenn man Kaninchen in Zwischenräumen von 8—10 Tagen mit je 2—3 subkutanen Injektionen des I. und II. Vaccin behandelt, so widerstehen sie später in der Regel der Impfung mit virulenter Kultur und können unter Umständen sogar zu einer recht erheblichen Immunität gebracht werden.

Die Immunisierung von Meerschweinchen ist ein äußerst schwieriges Problem. Ob es überhaupt möglich ist, den Tieren einen solchen Grad von Immunität zu verleihen, dass sie wirklich die Infektion mit vollvirulentem Milzbrandmaterial vertragen, erschien mir selbst zweifelhaft, nachdem ich bei Anwendung der bei Kaninchen bewährten langsamen Immunisierungsmethode Meerschweinchen höchstens bis zur Widerstandsfähigkeit gegen eine Kultur von der Virulenz des II. Vaccin PASTEUR gebracht hatte, niemals aber zur Immunität gegen virulente Kultur. Es liegen indessen aus neuerer Zeit eine Reihe von Beobachtungen vor, nach denen in der That eine Immunisierung von Meerschweinchen selbst gegen virulenteste Kultur gelungen zu sein scheint. So ist, wie den Angaben BEHRINGS und METSCHNIKOFFS zu entnehmen, WERNICKE*) bei diesen Tieren zum Ziele gelangt, und ebenso hat DE NITTIS Meerschweinchen durch langsame, über 2—3 Monate sich erstreckende systematische Vorbehandlung mit PASTEURS Vaccin I und II so weit immunisieren können, dass sie die subkutane Impfung mit 1/2 ccm virulenter Bouillonkultur ohne weiteres vertrugen, während die Kontrolltiere in 30 Stunden zu Grunde gingen. Die Hauptschwierigkeit besteht nach DE NITTIS wesentlich beim Uebergang von einem Vaccin zum andern.

Mäuse gegen virulenten Milzbrand zu immunisieren, ist eine Aufgabe, die bei der ganz außerordentlichen Empfänglichkeit dieser Tiere schon von vornherein als höchst mühevoll erscheinen muss. Eine sichere Immunität gegenüber dem »Mäusemilzbrand« oder dem I. Vaccin, wie sie gelegentlich erreicht wird, ist ein seltener Erfolg, eine weitergehende Steigerung aber oder gar Festigung gegenüber virulenten Kulturen dürfte geradezu als Kuriosum betrachtet werden. Es kommt wohl hin und wieder vor, dass Mäuse nach zweckentsprechender Vorbereitung eine virulente Infektion einmal überstehen, doch pflegen solche Individuen bei der nächsten Impfung ohne weiteres zu Grunde zu gehen.

Dass Tiere, welche von Natur eine gewisse, zum Teil recht hochgradige Immunität gegenüber dem Milzbrand besitzen, sich in ihrer

*) Einer privaten Mitteilung WERNICKES verdanke ich die Kenntnis, dass Meerschweinchen schließlich sogar gegen eine ganze Agarkultur virulenten Milzbrandes (»Rattenmilzbrand«) immunisiert werden konnten.

Widerstandsfähigkeit auf künstlichem Wege noch weiter unterstützen lassen, ist leicht zu begreifen und im übrigen auch im Laufe der letzten Jahre durch eine Reihe eingehender Untersuchungen aufs neue experimentell bestätigt worden. SAWTSCHENKO hat Ratten und Hunde immunisiert; bei Ratten erzielte er hochgradige und sichere Immunität dadurch, dass er sie unter vorsichtiger Steigerung der Dosis mit intraperitonealen Injektionen des I. und II. Vaccin in 7—10tägigen Zwischenräumen behandelte, während bei Hunden die Anwendung des I. Vaccin sich als entbehrlich erwies und Immunität dadurch bewirkt werden konnte, dass die Tiere von vornherein subkutane Injektionen des II. Vaccin erhielten, die mehrfach in 10tägigen Zwischenräumen wiederholt wurden. Tauben sind von DE NITTIS mit Hilfe der PASTEURschen Methode durch subkutane und intramuskuläre Injektionen gegen große Dosen virulenter Kultur leicht immunisiert worden.

Für den Erfolg aktiver Immunisierung ist nach alledem die Tierart von geradezu entscheidender Bedeutung. Der Infektionsmodus dagegen, dem man früher gleichfalls eine sehr erhebliche Rolle zuschreiben wollte, scheint weniger in Betracht zu kommen, insofern als die einem Individuum verliehene Immunität sich auch dann zu offenbaren pflegt, wenn die Infektionserreger nicht, wie bei den bisher erörterten Versuchen subkutan, sondern auf anderem Wege dem Organismus einverleibt werden. Dass die PASTEURsche Methode Schafen auch gegen den natürlichen Infektionsmodus, nämlich die Aufnahme von Milzbrandsporen mit der Nahrung, Schutz zu verleihen vermag, ist bereits durch KOCH, GAFFKY & LÖFFLER bei ihren ersten diesbezüglichen Untersuchungen mit Sicherheit erkannt worden. Es zeigte sich, dass Tiere, welche nur die Impfung mit den beiden PASTEURschen Vaccins oder aber bereits nachträglich eine Kontrollimpfung mit virulenter Kultur überstanden hatten, die Verfütterung beträchtlicher Mengen virulenter Milzbrandsporen vertrugen.

Wenn KOCH und seine Mitarbeiter aus ihren Experimenten zwar den weiteren Schluss zogen, dass der Schutz gegenüber der stomachalen Einführung des Milzbrandvirus ein unzureichender und namentlich den Anforderungen einer praktisch brauchbaren Immunisierungsmethode nicht genügender sei, da von zehn immunisierten Schafen zwei der späteren Infektion ebenso wie die Kontrolltiere erlagen, so ist doch die Feststellung, dass eine derartige Immunisierung überhaupt möglich ist, von hohem wissenschaftlichen Interesse. Ja es ergiebt sich sogar bei genauer Durchsicht der KOCHschen Protokolle, dass der erzielte Impfschutz ein sehr erheblicher war, den wir in seinem ganzen quantitativen Werte wohl erst heute recht zu würdigen vermögen. Wenn wir erfahren, dass die vorbehandelten Schafe regelmäßig mit erbsenbis haselnussgroßen Portionen frischer virulenter Milzbrandsporen zwei, drei, ja selbst neun Tage hintereinander gefüttert wurden, ohne daran zu Grunde zu gehen, und wenn ferner Tiere, welche die erste Fütterung überstanden hatten, noch nach neun Monaten eine Immunität gegenüber dem Fütterungsmilzbrand an den Tag legten, so handelte es sich zweifellos um einen Grad von Widerstandsfähigkeit, wie er sich gegenüber der subkutanen Infektion kaum in höherem Maße offenbaren kann. Bei meinen eigenen nach dieser Richtung hin angestellten Versuchen bin ich denn auch zu ähnlichen Resultaten gelangt und habe Schafe sowohl auf dem Wege der aktiven wie namentlich auch auf dem der später noch zu erwähnenden kombinierten und selbst passiven Immunisierung gegen die Sporenfütterung anscheinend ebenso sicher schützen können, wie gegenüber der subkutanen Infektion. Auch Kaninchen,

.e nach früheren Ausführungen nicht ohne Schwierigkeit zu immunisieren nd, vertragen, sobald sie einmal einen gewissen Grad von Immunität er-ngt haben, die stomachale Einführung großer Quantitäten virulenter Milz-randsporen so gut, wie die subkutane Verimpfung von Kulturen oder Milz-randblut.

Lediglich gegenüber der intravenösen Infektion scheint die Immunität u versagen oder sich wenigstens in geringerem Maße zu bewähren. Frei-ch bezieht sich diese von SCLAVO festgestellte Thatsache in erster Linie auf en Fall exzessiver Immunitätssteigerung und Einverleibung sehr großer Virus-nengen, wie dies zur Antikörpererzeugung erforderlich ist.

Wir haben nach alledem in der Verwendung abgeschwächter Kul-uren die Möglichkeit, gewissen Tieren gegen Milzbrand Impfschutz zu verleihen. Dabei ist es, wie wir gesehen haben und nochmals ausdrücklich hervorheben möchten, durchaus nicht erforderlich, unter allen Umständen die PASTEURschen Vaccins in der von PASTEUR vorgeschriebenen Form der Anwendung zu benutzen, vielmehr können wir auch alle sonst zur künstlichen Abschwächung der Milzbrandbakterien empfohlenen Mittel und Wege heranziehen. Auf einige dieser Methoden wird bei der Erörterung der praktischen Schutzimpfungsverfahren zurückzukommen sein.

2. Immunisierung mit virulenten Kulturen.

Dass die Anwendung kleinster Mengen virulenter Kultur zur Erzeugung eines Impfschutzes gegen Milzbrand bei hochempfänglichen Tieren, die bereits der Einkeiminfektion zum Opfer fallen, unmöglich ist, und lediglich bei solchen, welche von Haus aus eine gewisse natürliche Resistenz besitzen, in Frage kommen kann, bedarf keiner weiteren Ausführung. Eine Immunisierung von Kaninchen, Meerschweinchen und weißen Mäusen auf diesem Wege verbietet sich daher von selbst. Erwähnung verdient die Angabe von GABRITSCHEWSKY, dass Kaninchen, die eine Impfung mit starken Verdünnungen virulenter Bouillonkultur vertragen hatten, bei wiederholter Infektion ohne weiteres zu Grunde gingen.

Bemerkenswert sind neuere Untersuchungen von MANFREDI & VIOLA, welche Kaninchen und Meerschweinchen einer Vorbehandlung mit virulenter Kultur in der Weise unterwarfen, dass sie das Material den Tieren in die vordere Augenkammer einführten.

Auf diesem Wege war es ihnen möglich, geringe Bakterienmengen ohne schädliche Folgen zu verimpfen und unter fortgesetzter allmählicher Steigerung selbst solche Dosen anzuwenden, welche für Kontrolltiere ohne weiteres tödlich gewesen wären. Leider wird die Beweiskraft dieser Beobachtungen, sowie die der weiteren Angabe, dass die so präparierten Individuen auch die subkutane Impfung mit $^1/_5$—$^1/_2$ ccm virulenter Bouillonkultur anstandslos vertrugen, dadurch herabgemindert, dass Kontrollversuche an unbehandelten Tieren nicht vorgenommen wurden; wenigstens fehlt jegliche Angabe dieser Art.

Endlich sei in diesem Zusammenhang einer von mir wiederholt gemachten Beobachtung gedacht, dass Rinder meist die Impfung mit kleinsten Mengen (ca. $^1/_{1000}$ Oese) virulenter Kultur überstehen und hiernach gegen die Infektion mit größeren, sonst tödlichen Dosen geschützt sind.

3. Immunisierung mit sterilisierten Bakterienprodukten.

Es ist bereits angedeutet worden, dass PASTEUR die TOUSSAINTsche Methode unzuverlässig fand. Wurden die Bakterien nämlich thatsächlich, wie TOUSSAINT meinte und wollte, völlig abgetötet, so erwies sich der Impfstoff als unbrauchbar.

Auch LÖFFLER hatte bei genauer Befolgung der von TOUSSAINT gegebenen Vorschriften bei Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen nur Misserfolge zu verzeichnen.

ROUX & CHAMBERLAND, welche sich späterhin dieser Versuche von neuem und mit großer Sorgfalt annahmen, ermittelten zunächst, dass bei Erhitzen auf 55—58° eine Abtötung der Milzbrandbazillen nicht mit Sicherheit erfolgt. Selbst 1—$1^1/_2$stündige Einwirkung dieser Temperatur ließ die Bakterien unter Umständen noch lebensfähig. Die Anwendung höherer Temperaturen von 100—115° reichte zwar aus, um die aus Milz und Blut von Milzbrandtieren gewonnenen Extrakte sicher zu sterilisieren, doch erwies sich ein derartiges Material selbst in größeren Mengen von 80 ccm zur Immunisierung von Schafen als völlig unwirksam. Schließlich geben ROUX & CHAMBERLAND eine Methode an, mit der es ihnen thatsächlich geglückt sein soll, eine Immunisierung auf chemischem Wege bei Schafen herbeizuführen. Sie bedienten sich zu diesem Zwecke des Blutes aus Milz und Herz eines an Milzbrand gestorbenen Hammels, das in Röhrchen eingeschmolzen, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 Stunde auf 58° erhitzt wurde und bei kultureller Prüfung sich nunmehr steril zeigte. Durch wiederholte Vorbehandlung mit steigenden Dosen konnten mehrere Schafe so weit gebracht werden, dass sie der Probeimpfung widerstanden, während die Kontrolltiere prompt eingingen. Jedoch war die erzielte Immunität nur schwach und von kurzer Dauer. Obwohl zur Immunisierung große Mengen sterilen Blutes (über 100 ccm) verwendet worden waren, reagierten die Tiere auf die Probeimpfung allgemein mit heftigem Fieber; einzelne Individuen erlagen sogar der Infektion. Es kommt hinzu, dass auch dieser schwache Grad von Immunität nach 24 Tagen so gut wie erloschen war. Eine einmalige intravenöse Injektion großer Mengen sterilisierten Blutes (80—90 ccm) führte bei Schafen nur zu einem ganz ungenügenden Impfschutz. Alle Versuche endlich, aus Milzbrandblut und Milzbrandmilz auf dem Wege der Filtration oder Alkoholfällung in den Besitz immunisatorisch wirksamer chemischer Substanzen zu gelangen, schlugen vollkommen fehl.

WOOLDRIDGE züchtete Milzbrandbakterien in Eiweißlösungen, die aus Thymus- und Hodensubstanz vom Kalbe mittels Alkali gewonnen waren, und will mit derartigen, später durch Kochen bezw. Filtration sterilisierten Kulturlösungen Kaninchen gegen subkutane Milzbrandinfektion immunisiert haben. Die Tiere erhielten 25—30 ccm intravenös eingespritzt. Die Versuche WOOLDRIDGES, welche seinerzeit das Interesse der Forschung in höherem Maße in Anspruch nahmen, als bei einer genaueren Betrachtung der Protokolle uns heute eigentlich berechtigt erscheint, gestatten kaum eine Deutung im Sinne echter Immunität, schon deshalb nicht, weil die Probeimpfung der vorbehandelten Kaninchen mit nicht vollvirulenter Kultur erfolgte, und als Kontrolltiere lediglich Meerschweinchen zur Verfügung standen. Die Vermutung, dass es sich in diesem Falle einfach um Resistenzerscheinungen gehandelt habe, wird dadurch geradezu zur Gewissheit, dass WOOLDRIDGE selbst später das gleiche Resultat mit den erwähnten Extrakten allein, also ohne Züchtung von Milzbrandbazillen, erreicht haben will. Freilich wurde auch diese letztere Angabe von anderer Seite in Zweifel gezogen (WRIGHT, GRAMATSCHIKOFF u. a.).

WYSSOKOWITSCH will Kaninchen und Schafe mit sterilisiertem Vaccin I und II gegen Milzbrand immunisiert haben.

HANKIN stellte aus Milzbrandkulturen nach besonderer Methode eine Albumose dar, welche bei Mäusen und Kaninchen immunisierende Wirkung äußern sollte. Die Angaben HANKINS sind bei späterer Nachprüfung, namentlich durch PETERMANN, in keiner Weise bestätigt worden, vielmehr zeigte sich, dass die mit dem Albumosepräparat vorbehandelten Tiere, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse, fast ausnahmslos der Milzbrandinfektion ebensogut erlagen, wie die Kontrolltiere. Auch KLEMPERER erzielte mit einem aus erhitzten Milzbrandkulturen dargestellten Proteïd keine Schutzwirkung bei Kaninchen.

MALTZEW hat mit filtrierten Milzbrandkulturen Kaninchen subkutan geimpft, hiernach aber keine Spur von Immunität, sondern anscheinend sogar eine erhöhte Empfänglichkeit der betreffenden Individuen beobachtet.

DE CHRISTMAS konnte Kaninchen mit Blut und Organen von Milzbrandtieren, nach Abtötung der darin enthaltenen Keime durch Eucalyptusöl, gegen Milzbrand immunisieren. Das gleiche Resultat erhielt er bei Benutzung keimfreier Filtrate einer 5—6tägigen Milzbrandkultur, die in einer aus Eigelb, Eiweiß und alkalischer Bouillon bestehenden Lösung gezüchtet war.

ARLOING bediente sich zur Gewinnung der keimfreien Kulturflüssigkeit von Milzbrandbazillen eines möglichst schonenden Verfahrens, indem er unter Vermeidung jeglicher Erhitzung oder Filtration durch einfaches Abhebern von Bouillonkulturen die Bakterienleiber aus dem flüssigen Substrat eliminierte. Durch wiederholte Injektion von je 10 ccm oder einmalige Injektion größerer Mengen gelang es ihm, Lämmer gegen Milzbrand zu immunisieren. Bei Alkoholfällung blieb die wirksame Substanz in Lösung.

BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN stellten Immunisierungsversuche an einem reichen Tiermaterial von 150 Mäusen und 35 Meerschweinchen an. Sie verfuhren zunächst nach der von WOOLDRIDGE angegebenen Methode und züchteten Milzbrandbazillen in Thymus-, Fischsperma- und Lymphdrüsenzellextrakten. Die Kulturen wurden alsdann 10 Minuten bei 100° sterilisiert und nun zur Vorbehandlung von Tieren benutzt, welche verschieden lange Zeit, von 1 Tag bis zu 8 Wochen, intraperitoneale Einspritzungen erhielten. Der Erfolg war ein völlig negativer; in keinem Falle wurde Immunität beobachtet. In einer zweiten Gruppe von Versuchsreihen diente als Impfmaterial Milzbrandmilz, vom Meerschweinchen gewonnen, die mit Thymusextrakt verrieben und hierauf 15 Minuten bei 70° erhitzt wurde. Hier trat ein gewisser Schutzeffekt insofern hervor, als die präventiv geimpften Individuen nach der Probeinfektion zum Teil etwas länger lebten als die Kontrolltiere, zum Teil sogar mit dem Leben davonkamen. Dieses günstige Ergebnis war indessen nur dann zu verzeichnen, wenn zur Infektion eine Kultur benutzt wurde, welche eine etwas herabgesetzte Pathogenität besaß und die Kontrolltiere erst nach 60 Stunden tötete. Bei Impfung mit frischer Milzbrandmilz starben die vorbehandelten Tiere genau so, wie die Kontrolltiere.

HAHN konnte mit Milzbrandplasmin, d. h. den nach der BUCHNERschen Methode aus den Bakterienleibern gewonnenen Presssäften, immunisierende Wirkung nicht erzielen.

MORPURGO fand die Galle von Milzbrandtieren (Kaninchen und Meerschweinchen) bei Kaninchen ohne immunisierende Kraft.

VAERST prüfte Milzbrandkulturen, die durch Vermischen mit Pyocyanaselösung (EMMERICH) getötet und aufgelöst worden waren, an Kaninchen. Es zeigte sich nicht die geringste Schutzwirkung, da die Tiere nach energischer

wochenlanger Vorbehandlung der ersten Infektion mit virulentem Material rettungslos zum Opfer fielen.

CASAGRANDI konnte bei Kaninchen und Meerschweinchen mit den keimfreien Filtraten von Milzbrandkulturen, die in Bouillon oder Albumoselösung gezüchtet waren, Immunität nicht erzielen, dagegen erwiesen sich Filtrate von Kulturen in Alkalialbuminat oder in oxalsaurem Blutplasma für Kaninchen schützend. Durch Pepsinverdauung und Plasmolyse ließen sich aus den Bakterienleibern keine immunisierenden Stoffe gewinnen. Besonders wirksame Substanzen wurden erhalten, wenn die Organe an Milzbrand eingegangener Tiere bei einem Druck von 400 Atmosphären ausgepresst und die Rückstände nun mit physiologischer Kochsalzlösung ausgezogen wurden. Derartige Extrakte vermochten Schafe und Kaninchen, nicht aber Meerschweinchen, sicher gegen Milzbrand zu schützen, eine Eigenschaft, die von CASAGRANDI zum Teil auf die Nukleohistone der Gewebselemente, zum Teil auf Nukleoproteïde der Milzbrandbazillen zurückgeführt wird.

Endlich sei der Vollständigkeit wegen der Angabe MUZIOS gedacht, dass aus Leber, Milz und Oedem von Milzbrandkaninchen eine vaccinierende Substanz für Kaninchen gewonnen werden kann, sowie einer bereits vor längerer Zeit von BEHRING gemachten kurzen Andeutung, wonach WERNICKE die Milz von Meerschweinchen, die mit Milzbrand behandelt worden waren, nach Abtötung der darin enthaltenen Milzbrandbazillen erfolgreich benutzt habe, um damit im Körper anderer Meerschweinchen wirksame Antikörper zu erzeugen.

Die Angaben über die immunisierende Wirkung aller derjenigen Stoffe, welche aus den Organen von Milzbrandtieren oder aber aus Milzbrandkulturen unter Ausscheidung der lebenden Infektionserreger dargestellt werden können, sind somit höchst widersprechender Natur. Bei kritischer Sichtung des vorliegenden Beobachtungsmaterials und unter Berücksichtigung aller uns jetzt über Immunisierungsvorgänge bekannten Verhältnisse müssen wir es zum mindesten als fraglich bezeichnen, ob eine Immunisierung gegen Milzbrand auf chemischem Wege, d. h. ohne Mitwirkung lebender Milzbrandbakterien möglich sei. Ein sicherer und entscheidender Beweis dürfte durch die bisher bekannten und soeben im Zusammenhang referierten Versuche noch nicht erbracht sein. Wenn wir von den vielen widersprechenden und negativen Ergebnissen absehen, so ist es ja einer Reihe von Forschern offenbar gelungen, durch Verwendung erhitzter Milzbrandkulturen, sterilisierten Milzbrandblutes, keimfreier Filtrate u. s. w. gelegentlich Tieren einen gewissen Impfschutz zu verleihen, bei dessen Beurteilung wir uns aber die wichtige Frage vorzulegen haben, ob es sich in der That um eine echte Form spezifischer Immunität oder nicht vielmehr um die bekannten Erscheinungen der Resistenzsteigerung gehandelt hat. Fast allgemein finden wir in solchen Fällen hervorgehoben, dass die Vorbehandlung nur einen kleinen Bruchteil der dem Versuch unterworfenen Tiere gerettet habe, bei diesen der Impfschutz aber auch ein ziemlich begrenzter gewesen sei, eine Thatsache, welche gerade weit eher zu Gunsten gesteigerter Resistenz, als im Sinne eigentlicher Immunität aufgefasst werden muss. So betonen bereits ROUX & CHAMBERLAND, dass ihre mit abgetöteten Kulturen bei Schafen erzielten Erfolge sich doch sehr wesentlich von der z. B. mit den PASTEURschen Vaccins erreichbaren Immunität unterschieden, und BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN sprechen es gleichfalls ohne weiteres aus, dass die von ihnen beob-

achteten Schutzwirkungen kaum mit wahrer Immunität identifiziert werden können. Es handelt sich eben wohl bei jeder mit keimfreiem Material bewirkten Milzbrandimmunisierung im wesentlichen nur um eine Resistenzerhöhung des Organismus, wie wir sie auch durch Verwendung nicht spezifischen Materials, z. B. Verreibungen oder Extrakte normaler Organe, nach den Ermittelungen von AUJESZKY, CONRADI u. a. jederzeit erreichen können.

Unter diesem Gesichtspunkte dürften auch die in letzter Zeit von EMMERICH und THÖNNESSEN gemachten Mitteilungen über eine Methode der Milzbrandimmunisierung mit Hilfe keimfreien Milzbrandmateriales zu betrachten sein. Sie bedienten sich zur Immunisierung eines »Anthrakase-Immunproteïdins«, dessen Herstellung sich den von EMMERICH & LÖW bereits früher gegebenen Vorschriften auf das engste anschloss. In einer besonders zusammengesetzten Nährlösung wurden Milzbrandbazillen vier Wochen lang zunächst bei 22°, später bei 37° kultiviert, alsdann die obenstehende fast klare Flüssigkeit vom zurückbleibenden Sedimente abgegossen, filtriert, auf etwa ein Zehntel des Volumens eingeengt und gegen Leitungswasser dialysiert. Durch Zusatz von 30 g frischer zerkleinerter Schweinemilz zu einem Liter Flüssigkeit und 0,3 % kohlensauren Kalis wurde das endgiltige Präparat gewonnen. Die hiermit bei Kaninchen und Schafen erzielte und von EMMERICH und THÖNNESSEN als echte Immunität gedeutete Schutzwirkung erscheint aber doch in etwas anderem Lichte, wenn wir lesen, dass die Versuche nur an einer so geringen Anzahl von Tieren, wie neun Kaninchen und fünf Schafen, angestellt wurden, dass von diesen etwa die Hälfte sich als nicht immun erwies, und dass endlich eine Immunität sich überhaupt nur dann nachweisen ließ, wenn eine mäßig virulente Kultur den lange Zeit hindurch vorbehandelten Tieren ein bis zwei Tage nach der letzten Injektion einverleibt wurde, dagegen höchst unvollkommen war, sobald die Infektion etwa eine Woche nach Abschluss der Vorbehandlung und mit einer vollvirulenten Kultur vorgenommen wurde.

Es würde also die Frage der Milzbrandimmunisierung mit Hilfe keimfreien Materials eine weitgehende Analogie, ja fast völlige Uebereinstimmung aufweisen mit den Verhältnissen, wie sie uns bei dem Studium der Giftbildung durch Milzbrandbakterien entgegentreten. Das kann nicht wundernehmen und entspricht durchaus der Erwartung, die man aus theoretischen Gründen hegen musste. Hier wie dort fehlt es zunächst noch an einwandfreien positiven Befunden, und die Möglichkeit einer Milzbrandimmunisierung mit sterilen Kulturprodukten wird vermutlich erst dann in erreichbare Nähe gerückt sein, wenn es der methodischen Forschung gelingen sollte, in den Besitz eines spezifisch wirksamen Milzbrandgiftes zu gelangen. Solange die aus Kultur oder Tierkörper dargestellten Substanzen, alle Milzbrandstoffe intra- und extracellulärer Art der spezifisch toxischen Wirkung ermangeln, dürfte auch auf deren immunisatorische Brauchbarkeit kaum zu rechnen sein.

Worauf die aktive Milzbrandimmunität beruht, und welche Kräfte hierbei im Spiele sind, wird bei der Besprechung des Milzbrandserums noch eingehender zu erörtern sein.

Schutzimpfungsmethoden der Praxis mit Hilfe aktiver Immunisierung.

PASTEURsche Methode. Zur Impfung nach PASTEUR werden Bouillonkulturen des I. und II. Vaccin benutzt. Die Injektion des II. Vaccin hat 12—14 Tage nach der des I. zu erfolgen. Rinder erhalten je 0,25 ccm, Schafe die Hälfte eingespritzt. Als Injektionsstelle soll bei Schafen die Innenfläche der Oberschenkel, bei Rindern die Hau hinter den Schultern benutzt werden. Die Impfung kann auch be Pferden, Ziegen und Schweinen Anwendung finden. Die Impfstoffe welche von dem Institut PASTEUR in Paris oder in anderen Ländern von den damit betrauten Laboratorien hergestellt und abgegeben werden bewahren nur kurze Zeit, höchstens eine Woche, ihre immunisierende Kraft.

Es ist bekannt, dass die nach der ersten Empfehlung dieser Methode alsbald im Großen angestellten Prüfungen zum Teil recht wenig befriedigende Ergebnisse lieferten und deshalb im allgemeinen eine höchst skeptische Beurteilung des Verfahrens zur Folge hatten (R. KOCH, KITT LESKY u. a.). Bei den Impfungen, wie sie z. B. in den ersten Jahren in Kapuvar, Packisch und an manchen anderen Plätzen vorgenommen wurden, kam es entweder zu Impfverlusten, welche die praktische Brauchbarkeit der Methode doch recht fragwürdig erscheinen ließen, oder aber der Impfschutz erwies sich als ein so wenig ausreichender, dass die präventiv behandelten Tiere später der experimentellen bezw. Spontaninfektion erlagen. Noch im Jahre 1887, auf dem 6. internationalen hygienischen Kongresse in Wien, war das Urteil über den Wert der PASTEURschen Impfungen keineswegs geklärt, und während man auf der einen Seite auf Grund der in Frankreich inzwischen gesammelten Erfahrungen der Anwendung der Methode entschieden das Wort redete (CHAMBERLAND), wurde von anderer Seite (LÖFFLER) der entgegengesetzte oder wenigstens ein weit gemäßigterer und zurückhaltenderer Standpunkt vertreten. Unglücksfälle, wie sie im August des Jahres 1888 sich bei Odessa ereigneten, wo durch Verwechslung der Vaccins mit virulentem Milzbrand zahlreiche Tiere an der Impfung zu Grunde gingen, konnten natürlich nicht der Methode als solcher zur Last fallen, waren immerhin aber kaum geeignet, dem Verfahren zu allgemeinerer Anerkennung zu verhelfen. Trotz alledem haben die PASTEURschen Impfungen im Laufe der Zeit mehr und mehr Feld gewonnen und nach Ueberwindung gewisser, im Anfang wohl vorhandener Mängel in der Herstellung der Vaccins sich ohne Frage als eine recht nutzbringende Maßnahme erwiesen.

Das PASTEURsche Verfahren bedingt heute nur noch mäßige Impfverluste, die sich bei Rindern auf etwa 1 $^0/_{00}$ belaufen dürften, bei Schafen etwas höher stellen. Die Erfolge sind im großen und ganzen befriedigende, und zwar auch wieder bei Rindern bessere als bei Schafen Jedenfalls ist es in vielen ausgesprochenen Milzbranddistrikten gelungen eine sehr erhebliche Einschränkung der Seuche herbeizuführen, womit gleichzeitig, wie NOCARD & LECLAINCHE hervorheben, ein Rückgang der Milzbranderkrankungen bei Menschen verbunden zu sein pflegt »Les médecins de ces pays ne voient pour ainsi dire plus de pustule malignes«.

Als Dauer des Impfschutzes wird im allgemeinen ein Jahr angenommen. Auch soll die Immunität von den geimpften Muttertieren au

die Jungen vererbt werden. Diese letztere, wissenschaftlich gewiss interessante Thatsache, wie sie namentlich durch CHAUVEAU an Schafen, dann durch VAILLARD an Kaninchen experimentell festgestellt werden konnte, dürfte praktisch ohne erheblichere Bedeutung sein. Die ererbte Immunität ist nach Grad und Dauer nur eng begrenzt.

Einige Zahlen mögen die Verbreitung der PASTEURschen Impfungen in Frankreich und anderen Ländern illustrieren:

Bis 1. Januar 1900 wurden im ganzen mehr als elf Millionen Tiere nach PASTEURscher Methode geimpft, davon über drei einhalb Millionen allein in Ungarn. In Frankreich erstreckt sich die Zahl der jährlichen Impfungen jetzt auf 250000—350000 Schafe und 30000—50000 Rinder und Pferde.

Nach dem Berichte HUTYRAS über die PASTEURschen Impfungen in Ungarn wurden im Jahre 1900 = 8955 Pferde, 190811 Rinder und 246101 Schafe geimpft. In den zwölf Jahren 1889—1900 betrug die Zahl der Impfungen:

39506	Pferde,	
	hiervon fielen an Milzbrand zwischen den beiden Impfungen	41 = 0,1 %
	später innerhalb eines Jahres	36 = 0,09 %
	Gesamtverlust	77 = 0,19 %
718266	Rinder,	
	es starben zwischen den Impfungen . .	174 = 0,02 %
	im Laufe eines Jahres	144 = 0,02 %
	Gesamtverlust	318 = 0,04 %
1247231	Schafe,	
	Verluste zwischen den Impfungen . .	2904 = 0,26 %
	innerhalb eines Jahres	3714 = 0,33 %
	Gesamtverlust	6618 = 0,59 %

In Italien lieferte im Jahre 1899 das serumtherapeutische Institut in Mailand PASTEURsche Vaccins für 79840 Rinder und 143358 Schafe. Die Impfstoffe gelangten besonders in Sardinien zur Anwendung.

Die PASTEURschen Impfungen sind außerdem in Russland, Brasilien, Argentinien, Australien eingeführt.

CHAUVEAUS Methode. Das Verfahren CHAUVEAUS besteht darin, dass eine durch Züchtung bei 38—39° unter gleichzeitigem Druck von 8 Atmosphären abgeschwächte Milzbrandkultur als Vaccin für Schafe, Rinder und Pferde benutzt wird. Die ersten von CHAUVEAU selbst in Arles (Provence) an Schafen ausgeführten Versuche lieferten anscheinend günstige Resultate. Auch von HESS, der diese Methode in der Schweiz zur Anwendung brachte, von ROSSIGNOL u. a. liegen anerkennende Berichte vor. Trotz alledem hat sich das CHAUVEAUsche Impfverfahren in der Praxis weniger bewährt und scheint im Augenblick lediglich in Chile noch weitere Anwendung zu finden. Die CHAUVEAUschen Vaccins werden daselbst in Santiago hergestellt, derart, dass man abgeschwächte Sporen 30 Tage bei 36—37° in Hühnerbouillon kultiviert. Bei vorsichtiger Aufbewahrung sollen diese Impfstoffe mehrere Monate ihre Wirksamkeit bewahren.

Zum Unterschied von PASTEUR genügt eine einmalige Injektion, und zwar $^1/_{20}$ ccm für Schafe, $^1/_{10}$ ccm für Rinder. In der letzten Zeit wurden in Chile durchschnittlich 80000—85000 Tiere pro Jahr geimpft. Die Erfolge bei Rindern werden als gute, bei Schafen als mäßige bezeichnet.

Das namentlich in Russland beliebte Verfahren von CIENKOWSKI schließt sich auf das engste der PASTEURschen Methode an und kann als eine Modifikation der letzteren bezeichnet werden. Es besteht darin, dass die Vaccins I und II wiederholt durch den Körper von Murmeltieren geschickt werden, wodurch nach CIENKOWSKI die Konstanz der Wirksamkeit besser gesichert werden soll. An Stelle der wesentlich nur vegetative Bakterienformen enthaltenden Bouillonkulturen bevorzugt CIENKOWSKI die Sporenvaccins, denen durch Zusatz von zwei Teilen Glycerin zu einem Teil Kultur eine hohe Haltbarkeit verliehen werden kann. Die Sporenvaccins werden namentlich für Versendung nach entfernter gelegenen Orten empfohlen.

Eine Kommission, welche im Auftrage der russischen Regierung im Sommer 1897 die verschiedenen in Russland gebräuchlichen Milzbrandimpfstoffe einer vergleichenden Prüfung zu unterwerfen hatte, spricht sich über die Wirksamkeit der CIENKOWSKIschen Methode außerordentlich lobend aus und will damit günstigere Resultate erzielt haben als bei Benutzung der gewöhnlichen PASTEURschen Vaccins.

Dem Berichte über die Thätigkeit der bakteriologischen Station des Charkower Veterinärinstitutes ist zu entnehmen, dass z. B. im Jahre 1897 in zwölf südwestlichen Gouvernements Russlands 5584 Pferde, 19572 Rinder, 174172 Schafe, 35 Schweine und 2 Maultiere nach CIENKOWSKIS Methode gegen Milzbrand geimpft wurden. Die Sterblichkeit bei Schafen war 0,36%, bei Pferden 0,25% und bei Rindern 0,09%.

Im Veterinärinstitut zu Kasan werden von LANGE nach einer unbekannten Methode Milzbrandvaccins hergestellt, die im Prinzip wohl den PASTEURschen gleichen dürften. Sie gelangen als Bazillen- oder Sporenvaccins (mit Glycerin konserviert) zur Anwendung. Im Jahre 1900 wurden vom Institut LANGES Impfstoffe abgegeben für 41166 Rinder, 40015 Pferde, 32726 Schafe, 1121 Kamele, 297 Schweine, 64 Ziegen, 2 Maulesel. Nach den Untersuchungen der oben bereits erwähnten russischen Kommission sind die Leistungen des LANGEschen Verfahrens nur mäßige.

MENDEZ giebt für die Herstellung der PASTEURschen Vaccins ganz besondere, bis in alle Einzelheiten ausgearbeitete Vorschriften, nach denen von ihm die Impfstoffe in Buenos-Aires bereitet werden. Die Wirkung und Haltbarkeit der Vaccins soll bei diesem Verfahren eine besonders gute sein. Die Zusammensetzung eines in den letzten Jahren von ihm empfohlenen und auch in Argentinien bereits mehrfach versuchten neuen Impfstoffs, den er als »vacuna argentina unica« bezeichnet, ist von MENDEZ nicht näher bekanntgegeben. Die Methode bedingt nur eine einmalige Impfung, die nicht lediglich wie alle bisher besprochenen Methoden zu prophylaktischen Zwecken, sondern auch zur Heilung erkrankter Tiere geeignet sein soll. Vermutlich dürfte an Stelle eines rein aktiv immunisierenden Vaccins eine Mischung von Kultur und Immunserum zur Anwendung gelangen.

MELONI, Assistent der Veterinärschule in Neapel, gewinnt abgeschwächte Kulturen nicht durch Züchtung bei höherer Temperatur, sondern auf chemischem Wege, hält sich im übrigen aber durchaus an das PASTEURsche Verfahren. Die Vaccins werden in verschiedenen Virulenzgraden für Lämmer, erwachsene Schafe und Rinder hergestellt. In Italien sollen mehr als 100000 Tiere nach dieser Methode mit gutem Erfolge geimpft worden sein.

In Ungarn werden neuerdings von DEUTSCH Sporenvaccins hergestellt, die durch Aufschwemmung alter Agarkulturen in einer Salz-Glycerin-Wassermischung bereitet werden und Wochen und Monate haltbar sein sollen. Eine zweimalige Impfung mit 12tägiger Pause, wie bei PASTEUR, ist erforderlich. Schafe erhalten 0,1 ccm, Pferde und Hornvieh 0,2 ccm. Im Jahre 1901/2

wurden in Ungarn 102 860 Schafe, 106 650 Rinder, 3880 Pferde nach Deutsch geimpft, die Verluste im Impfjahre betrugen 0,12 % für Schafe, 0,03 % für Rinder und 0,026 % für Pferde.

b) Passive Immunisierung.

Die ersten Versuche einer Serumimmunisierung gegen Milzbrand wurden von Ogata & Jasuhara unternommen, welche für diesen Zweck das Blut von zwei natürlich immunen Tierarten benutzten, nämlich Frosch- und Hundeblut. Sie berichteten, dass sie imstande waren, Mäuse gegen die Impfung mit abgeschwächtem Milzbrand (»Mäusemilzbrand«) zu schützen, wenn den Tieren geringe Mengen des Blutes 72 Stunden vorher bis zu 5 Stunden nachher injiziert wurden, und wollen bei Meerschweinchen und Kaninchen auf demselben Wege Immunität selbst gegenüber virulentem Milzbrand erzielt haben.

Eine Nachprüfung dieser Angaben von den verschiedensten Seiten (Pane, Bergonzini, Serafini & Erriquez, Petermann, Lazarus & Weyl u. a.) hat die eben erwähnten Befunde indessen keineswegs bestätigt, vielmehr zu dem einstimmigen Resultat geführt, dass das Blut bezw. Blutserum natürlich immuner oder wenigstens mit einer gewissen Resistenz ausgestatteter Tiere, wie Frosch, Hund, Ratte, Huhn u. s. w. jeder immunisierenden Fähigkeit ermangelt. Es kann hinzugefügt und bereits an dieser Stelle ausdrücklich hervorgehoben werden, dass die völlige immunisatorische Unwirksamkeit des normalen Serums nicht nur für die von Natur mehr oder minder refraktären, sondern auch für hochempfängliche Tiere, wie Kaninchen, Meerschweinchen, Rinder u. s. w. als erwiesen anzusehen ist (Sclavo, Marchoux, Sobernheim, Schubert).

Offenbar handelte es sich bei den Beobachtungen von Ogata & Jasuhara, wenn wir sie nicht einfach als fehlerhafte ansehen wollen, um Verhältnisse, wie sie durch Hankin, Behring und namentlich durch Metschnikoff & Roux für das Rattenserum erkannt worden sind. Es gelingt nämlich Mäuse gegen Milzbrand zu schützen, sobald man dem Serum innerhalb oder außerhalb des Körpers eine direkte Einwirkung auf die Bakterien gestattet. Ein solcher Erfolg, der besonders dann in die Augen springt, wenn Mischungen von Serum und Kultur den Tieren injiziert werden, hat natürlich mit eigentlicher Immunisierung nichts zu thun, sondern beruht lediglich auf den bakterientötenden oder bakterienschädigenden Einflüssen des Serums.

In dem Blute künstlich immunisierter Tiere sind spezifische Schutzstoffe zum ersten Male im Jahre 1895 durch Sclavo und Marchoux nachgewiesen worden. Beide kamen etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander zu dem Resultat, dass das Serum von Tieren, die einer längeren, hochgradigen aktiven Immunisierung unterworfen werden, imstande ist, anderen Individuen ausgesprochenen Schutz gegen Milzbrand zu verleihen.

Sclavo benutzte anfänglich das Serum eines Hammels, der nach längerer Behandlung schließlich die Infektion mit mehreren Agarkulturen ohne erhebliche Krankheitserscheinungen zu überwinden vermochte, und konnte mit geringen Mengen von 2 ccm Kaninchen mit Sicherheit gegen eine Milzbrandinfektion schützen, der unbehandelte Kontrolltiere in etwa 48 Stunden erlagen. Ja es glückte sogar, die infizierten Tiere auch dann noch zu retten, wenn das Serum bis zu 12 Stunden nach der Infektion injiziert wurde. Das Serum eines in ähnlicher Weise vor-

behandelten Lammes war weniger wirksam. Dagegen wurde in späteren Versuchen (1896) von einem Esel, der sich unter den zur Serumerzeugung geprüften Tierarten am besten bewährte, ein ganz besonders hochwertiges Serum gewonnen.

MARCHOUX gewann sein Milzbrandserum teils von Kaninchen, teils von einem Hammel. Die Kaninchen, die nach Vorbehandlung mit den PASTEURschen Vaccins gegen virulenten Milzbrand derart immunisiert worden waren, dass sie schließlich die enormen Mengen von 20 ccm virulenter Kultur vertrugen, lieferten ein Serum, das in gewissen Mengen (6 ccm) andere Kaninchen vor der tödlichen Wirkung einer 24 Stunden später erfolgenden Milzbrandinfektion zu schützen vermochte. Ein noch stärker wirksames Serum war das des Hammels, von dem bereits 1 ccm sich als schützende Dosis erwies. Ein sehr wesentlicher Unterschied gegenüber SCLAVO besteht in den Angaben MARCHOUXs jedoch insofern, als die Schutzkraft des Milzbrandserums lediglich dann hervortreten sollte, wenn es sich um eine Infektion mit sporenfreiem Material, in Gestalt des asporogenen Milzbrandes, handelte, während SCLAVO das Milzbrandserum sowohl gegenüber Milzbrandbazillen wie Milzbrandsporen immunisatorisch wirksam gefunden hatte.

Die Angaben von SCLAVO und MARCHOUX konnte ich bald durch eigene Versuche nach ihrem Hauptinhalt bestätigen und gleichfalls mit dem Serum eines hochimmunen Hammels bei Kaninchen spezifische Schutzwirkungen auslösen. Nur bezüglich des Grades der Leistungsfähigkeit gelangte ich zu etwas abweichenden Ergebnissen, indem ich das Serum zwar geeignet fand, den Tod der Versuchstiere (Kaninchen) längere Zeit, gelegentlich bis zu 8 Tagen, zu verzögern, nicht aber endgültig zu verhindern. Die Resultate waren bei Bazillen- und Sporeninfektion genau die gleichen. Die Vermutung, dass nicht die Minderwertigkeit des Serums, sondern vorwiegend die Virulenz der Prüfungskultur in Verbindung mit der hohen Empfänglichkeit der Versuchstiere für den unzureichenden Immunisierungseffekt verantwortlich zu machen sei, wurde durch die weitere Entwicklung der Dinge in der That durchaus bestätigt. Zwar vermag man mit Hilfe sehr hochwertiger Sera bessere Resultate zu erzielen und Kaninchen vor dem Tode zu schützen, doch stößt ein sicherer Erfolg auf nahezu unüberwindliche Schwierigkeiten. Am meisten empfiehlt es sich, entsprechend einem Vorschlage SCLAVOs die Seruminjektion intravenös vorzunehmen, wodurch es thatsächlich gelingt, eine größere Anzahl von Kaninchen gegen die subkutane Impfung mit virulentestem Material zu schützen, besonders dann, wenn die Infektion etwa gleichzeitig oder höchstens kurze Zeit nach der Serumeinverleibung vorgenommen wird. Nur treten auch hier Einflüsse individueller Art sehr bedeutend in den Vordergrund, insofern als der Verlauf gewöhnlich ein unregelmäßiger ist, streng gesetzmäßige Beziehungen zwischen Serummenge und Schutzwirkung vermisssen lässt und dadurch charakterisiert erscheint, dass die aus einer Versuchsreihe überlebenden Tiere nun keineswegs diejenigen zu sein pflegen, welche die größte Serumdosis erhalten hatten.

Versuche, wie sie durch SCHUBERT neuerdings unternommen wurden, in der Absicht, die im Kaninchenkörper offenbar ungenügende Komplettierung des Milzbrandserums durch geeignete Maßnahmen zu unterstützen, kamen auch zu keinem befriedigenderen Resultat. Wurde das Milzbrandserum mit normalem Serum (Komplement) gemischt und nach

einstündiger Aufbewahrung im Brütschrank den Tieren injiziert, oder aber Serum und Kultur zum Zwecke möglichst fester Bindung des Amboceptors und energischer »Sensibilisierung« der Bakterien im Reagenzglase erst 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur miteinander in Berührung gebracht und so zur Injektion benutzt, so blieb es doch stets bei jenem unregelmäßigen, von der Serumdosierung unabhängigen Verlaufe, ein Beweis, dass lediglich in den Tieren selbst, nicht in dem Serum, die Ursachen dieser schwankenden Ergebnisse gesucht werden müssen.

Für die Wertbestimmung eines Milzbrandserums fällt dieser Umstand natürlich höchst unangenehm und erschwerend ins Gewicht. Eine ganz exakte Titrierung etwa nach Art des für antitoxische Sera so vorzüglich funktionierenden Prüfungsmodus ist hier eben nicht möglich. Kaninchen liefern noch relativ die besten und, wie ich mich durch zahlreiche Prüfungen überzeugt habe, für eine annähernde Bestimmung des Serumwertes praktisch völlig ausreichende Ergebnisse. Wenn z. B. von 6 Kaninchen, die mit steigenden Mengen von 1—6 ccm Serum intravenös behandelt und kurz darauf mit $^1/_{1000}$ Oese virulenter Milzbrandkultur subkutan geimpft werden, die Hälfte oder gar mehr mit dem Leben davonkommen, auch die übrigen später als die Kontrolltiere sterben, so ist dies ein Resultat, wie es nur von einem hochwertigen Serum zu erwarten ist. Statt der virulenten Kultur etwa eine schwächere zu benutzen, ist nicht ratsam, weil damit zwar die Zahl der überlebenden Individuen erhöht werden kann, der Tod der Kontrolltiere aber sofort unsicher wird. Auch bin ich von der Verwendung von Ratten, die sich anfänglich besser zu bewähren schienen, später wieder abgekommen. Man erhält auch hier keine exakteren Werte als bei Kaninchen. Die Immunisierung gelingt leicht, entbehrt aber der strengen Gesetzmäßigkeit.

Eine Immunisierung von Meerschweinchen ist nur gegenüber abgeschwächten Kulturen möglich. So ist es SCLAVO gelungen, diese Tiere durch hochwertiges Serum zu schützen, sobald er die Infektion mit dem I. Vaccin und in einer Dosis vornahm, dass die Kontrolltiere nicht vor dem 3. Tage zu Grunde gingen. Gegenüber virulenten Kulturen haben MARCHOUX, MENDEZ u. a. sich bei Meerschweinchen vergeblich bemüht. Es stimmen eben alle Beobachter darin überein, dass neben der Tierart die Virulenz der Kultur gerade bei kleineren Laboratoriumstieren als Faktor von ausschlaggebender Bedeutung zu betrachten ist, und ohne Zweifel sind auch Schutz- und Heilerfolge, wie sie MENDEZ mit so winzigen Dosen von 0,05—0,5 ccm bei Kaninchen erreicht haben will, nicht anders als durch Verwendung eines nur mäßig virulenten Milzbrandstammes zu erklären.

Als ein weiterer und namentlich in praktischer Hinsicht wichtiger Fortschritt musste es angesprochen werden, als sich zeigte, dass Schafe durch spezifisches Serum mit Sicherheit gegen Milzbrand immunisiert werden können. Der erste Versuch dieser Art wurde von mir in der Weise angestellt, dass 3 Tiere größere Serummengen (50—200 ccm) subkutan erhielten und nach 24 Stunden mit virulentem Milzbrand infiziert wurden; ein 4. Tier erhielt 24 Stunden vor der Infektion 25 ccm Serum und nachträglich wiederholte Einspritzungen von je 10 ccm Serum; ein 5. Tier endlich wurde erst 1 Stunde nach der Impfung in Behandlung genommen und mehrfach mit größeren Serummengen injiziert. Sämtliche Tiere kamen mit dem Leben davon, während zwei zur Kontrolle mit 100 bezw. 200 ccm normalen Hammelserums behandelte Schafe der Infektion innerhalb kürzester Frist (36 bezw. 47 Stunden) und unter typischen Erscheinungen erlagen.

Den hiermit erbrachten Beweis für die prophylaktische, ja, wie es schien, sogar therapeutische Wirksamkeit des Milzbrandserums bei Schafen konnte ich später durch wiederholte Experimente gleicher Art unter Verwendung geringerer Serummengen von neuem festigen und im weiteren Verlauf auch auf Rinder ausdehnen. Von anderer Seite folgten bald bestätigende Beobachtungen (MENDEZ, SCLAVO). SCLAVO namentlich zeigte, dass es durch intravenöse Injektion eines wirksamen Serums (10 ccm) unter Umständen gelingt, Tiere auch dann noch zu retten, wenn die Milzbrandbakterien bereits in die Blutbahn übergetreten sind.

Wie bereits an früherer Stelle erwähnt, schützte die Serumimmunisierung Schafe auch gegen die Fütterung mit sporenhaltigem Material.

Gewinnung des Milzbrandserums.

Von allen Seiten ist übereinstimmend konstatiert worden, dass spezifische Schutzstoffe im Blute künstlich immunisierter Individuen lediglich dann zur Entwicklung gelangen, wenn es sich um eine äußerst hochgradige aktive Immunität handelt. So erklären sich die völlig ergebnislosen Versuche, die GABRITSCHEWSKY schon vor Jahren mit Gewebssaft aus Muskeln und inneren Organen, sowie Blut von Kaninchen anstellte, die nach der Methode ROUX-CHAMBERLAND immunisiert worden waren. Auch Rinder und Schafe, welche einfach der PASTEURschen Schutzimpfung unterworfen werden oder selbst eine einmalige Infektion mit virulenter Milzbrandkultur überstanden haben, besitzen noch kein spezifisch wirksames Serum. Ja selbst das Ueberstehen einer Spontanerkrankung ist nicht ausreichend, um im Blute der Tiere wirksame Antikörper in nennenswerter Menge zu erzeugen, und auch im Blute von Menschen, die von einer schweren Milzbranderkrankung genesen sind, können derartige Schutzstoffe nicht nachgewiesen werden (KOSSEL, SOBERNHEIM). Erst bei exzessiver Steigerung der Immunität durch Einverleibung enormer Virusmengen kommt es allmählich zu spezifischen Blutveränderungen.

Für die Gewinnung eines hochwertigen Milzbrandserums ist die Wahl der Tierart nicht ohne Bedeutung, wobei überdies, genau wie bei der Erzeugung anderer Immunsera, individuelle Verschiedenheiten eine große Rolle spielen. Unter den von mir verwendeten Tierarten, nämlich Rindern, Pferden und Schafen, scheinen die letzteren in Bezug auf Wirksamkeit des Serums die beste Ausbeute zu liefern, während SCLAVO von Eseln das stärkste Milzbrandserum gewonnen haben will. Auch von anderer Seite wird vielfach hervorgehoben, dass diejenigen Tiere, welche von Natur aus gegen Milzbrand ziemlich resistent sind, nach weiterer künstlicher Immunisierung meist bessere Antikörperproduzenten zu sein pflegen, als die empfänglicheren und daher a priori vielleicht geeigneter erscheinenden Tierarten. So hat beispielsweise SAWTSCHENKO Ratten und Hunde mit bestem Erfolge zur Darstellung eines kräftigen Milzbrandserums benutzt, und DE NITTIS hat die interessante, bereits früher durch WERNICKE gemachte Beobachtung bestätigen können, dass das Serum künstlich immunisierter Tauben bei Mäusen und Meerschweinchen gegenüber der Infektion mit Vaccin II ausgesprochene Schutzwirkung entfaltet, während ein von Meerschweinchen gewonnenes Immunserum sich bei den gleichen Tierarten als völlig unzulänglich erwies.

Was endlich den Gang der Immunisierung bei den zur Serumerzeugung bestimmten Tieren anlangt, so ist das hierbei übliche Verfahren durchaus identisch mit den auch sonst bei der Serumbereitung bewährten Maßnahmen. Die Tiere werden zunächst gegen virulenten Milzbrand gefestigt, sei es, dass

man sie nach der PASTEURschen Methode, oder aber durch Milzbrandserum, oder endlich durch kombinierte Vorbehandlung mit gleichzeitiger Einspritzung von Serum und Kultur für die weiteren Schritte vorbereitet. Ist eine Impfung mit virulenter Kultur erst einmal überstanden, so kann die Steigerung der Immunität relativ leicht bewirkt werden. In 2—3 Monaten vertragen die Tiere gewöhnlich schon mehrere Massenkulturen. Pferde und Rinder lassen sich etwas energischer und rascher vorwärtsbringen als Schafe. Die Tiere werden am besten in 10—14tägigen Intervallen mit immer größeren Mengen virulenter Kultur geimpft, wobei nach allen bisherigen Erfahrungen die subkutane Injektion sich zweifellos am besten bewährt. Intravenöse Injektionen fördern den Gang der Immunisierung nicht mehr als subkutane, werden sogar im Gegenteil meist weit schlechter vertragen und können selbst gelegentlich den Tod bereits stärker immunisierter Individuen herbeiführen.

Ob Bouillonkulturen der Milzbrandbakterien oder Kochsalzaufschwemmungen von Agarkulturen benutzt werden, scheint von größerer Bedeutung nicht zu sein, obwohl natürlich der letztere Operationsmodus der einfachere und bequemere ist.

Auf die einzelnen Injektionen reagieren die Tiere einige Tage mit mehr oder minder starkem Fieber. Es ist wiederholt aufgefallen, dass ohne nachweisliche Ursache und ohne sichtliche Veränderung in dem Allgemeinbefinden der Tiere oftmals in einem späteren Stadium, etwa 8—10 Tage nach der Injektion, eine erneute plötzliche aber rasch vorübergehende Temperatursteigerung auftritt. Auch von örtlicher Reaktion pflegen die Kulturinjektionen gefolgt zu sein, und man kann bei Pferden und Rindern, etwas seltener schon bei Schafen, gelegentlich Anschwellungen an der Injektionsstelle von sehr erheblicher Ausdehnung beobachten.

Die Blutentnahme wird am besten 2—3 Wochen nach der letzten Einspritzung vorgenommen.

Die Haltbarkeit des Milzbrandserums ist eine ganz außerordentliche. Unter Karbolzusatz bewahrt es in der Regel jahrelang seine Wirksamkeit in fast unveränderter Stärke.

Wirkungsweise des Serums.

Da nach dem ganzen Charakter der Milzbrandinfektion die septikämische Verbreitung der Krankheitserreger die Hauptrolle spielt, das Moment der Giftwirkung dagegen in den Hintergrund tritt, werden wir wohl nicht fehlgehen, wenn wir die künstlich erzeugte Immunität auf antibakterielle Einflüsse zurückführen. Es sei indessen schon hier vorausgeschickt, dass ein sicherer Beweis für eine solche Annahme bisher nicht erbracht ist und antibakterielle Wirkungen des Milzbrandserums durch die sonst bewährten Methoden innerhalb oder gar außerhalb des Tierkörpers nicht aufgedeckt werden können.

Die bakterieide Kraft, welche das Milzbrandserum auf Milzbrandbakterien im Reagenzglase ausübt, ist in keiner Weise unterschieden von der des normalen Serums der gleichen Tierart. Ein von Schafen, Rindern oder Pferden gewonnenes Milzbrandserum verhält sich in dieser Hinsicht zu den Bakterien einer virulenten Kultur oder des Vaccin I und II genau so, wie normales Rinder-, Hammel- und Pferdeserum (SOBERNHEIM). Für Ratten- und Hundeserum hat SAWTSCHENKO durchaus analoge Verhältnisse ermittelt und gezeigt, dass das Rattenserum in jedem Falle stark bakterientötend auf Milzbrandbazillen einwirkt, gleich-

giltig, ob es normalen oder immunisierten Individuen entstammt, während Hundeserum in beiden Fällen bakterienfeindliche Eigenschaften vermissen lässt.

Auch gewisse Formveränderungen, welche sich bei Zusatz des Serums zu Milzbrandkulturen oder aber bei direkter Züchtung von Milzbrandbakterien im Serum beobachten lassen, entbehren der spezifischen Bedeutung. Man kann, wie ich feststellte, z. B. unter der Einwirkung des Hammelserums eine eigentümliche Aufquellung und Auffaserung der Bakterien wahrnehmen, wobei die zu längeren Fäden ausgewachsenen Elemente zunächst verdickt erscheinen und namentlich eine Verbreiterung der äußeren Schicht nach Art einer Kapselbildung erkennen lassen. Diese Veränderungen, welche in einem späteren Stadium von Degenerations- und Zerfallserscheinungen des Bakterienprotoplasmas, verbunden mit ungenügender Färbbarkeit, gefolgt zu sein pflegen, konnte ich indessen mit normalem Serum anscheinend in der gleichen Weise wie mit dem Serum immuner Tiere zur Darstellung bringen, so dass sie zur Erklärung der spezifisch wirksamen Kraft des Milzbrandserums kaum herangezogen werden dürften.

Auch innerhalb des Tierkörpers lässt sich eine antibakterielle Wirkung des Milzbrandserums nicht ohne weiteres beobachten. In einer Reihe von Versuchen, welche so angestellt wurden, dass nach Art des PFEIFFERschen Versuchs gewisse Mengen von Serum mit Milzbrandbakterien im Reagenzglase gemischt und nun Tieren intraperitoneal injiziert wurden, gelang es mir nicht, irgend welche spezifischen Vorgänge wahrzunehmen. Die Einspritzung dieser Mischungen, die bei Kaninchen mit virulenter Kultur, bei Meerschweinchen mit abgeschwächter Kultur (Vaccin II) hergestellt wurden, löste in der Peritonealhöhle im allgemeinen keine anderen Prozesse aus, als sie unter dem Einfluss normalen Serums auch bei den Kontrolltieren zu beobachten waren. Im besonderen vermochte ich mich nicht zu überzeugen, dass die Phagocytose, wie dies MARCHOUX gefunden haben will, eine ausschlaggebende Rolle spielt und die Wirkung des Milzbrandserums von der des normalen Serums etwa fundamental scheidet. Oft war die Thätigkeit der Phagocyten bei den Kontrolltieren fast noch in höherem Maße ausgeprägt, als bei den eigentlichen Versuchstieren. Auch die eben geschilderten morphologischen Veränderungen waren bei dieser Versuchsanordnung in den aus der Peritonealhöhle gewonnenen Präparaten in vielen Fällen nachweisbar, entbehrten aber gleichfalls des spezifischen Charakters.

In Einklang mit diesen Beobachtungen stehen im großen und ganzen auch Befunde, wie sie WERIGO bei seinen Untersuchungen über das Schicksal der Milzbrandbazillen im Körper immunisierter Kaninchen erhoben hat. WERIGO ist zwar geneigt, der Phagocytose einen wesentlichen Anteil an der Vernichtung der dem Organismus zugeführten Bakterien zuzuschreiben, findet sie aber auch bei normalen Kaninchen vom Beginn der Infektion an wirksam. Nur scheint ihm bei immunen Tieren die Abtötung der Bakterien sicherer, rascher und energischer zu erfolgen.

Das Wesen der Milzbrandimmunität und der spezifischen Milzbrandantikörper stellt sich aber noch dunkler und rätselvoller dar, wenn man den Verlauf der Infektion bei hochimmunen Individuen genauer kontrolliert. So lässt sich z. B. bei immunisierten Schafen, die eine subkutane Infektion von 4—5 Massenkulturen erhalten haben, in dem Infiltrat der Impfstelle die Anwesenheit von Milzbrandbazillen kulturell und selbst mikroskopisch tage-, mitunter eine

Woche lang nachweisen, ein Zeichen, dass die Abtötung sich keineswegs in besonders rascher Weise zu vollziehen pflegt. Nach METSCHNIKOFF gelingt es, bei immunisierten Ratten oft noch nach 14 Tagen aus dem subkutanen Exsudat, das reiche Mengen von Phagocyten enthält, Milzbrandbazillen zu züchten, und MARCHOUX vermochte die Lebensfähigkeit von Milzbrandsporen in einem lokalen Infiltrat sogar nach 70 Tagen durch das Kulturverfahren zu konstatieren.

Die Vermutung, dass die virulenten Bakterien, wenn sie im Körper der immunisierten Individuen auch nicht zu Grunde gehen, so doch wenigstens alsbald eine Abschwächung erfahren, hat durch experimentelle Beweise bisher nicht gestützt werden können. Längere Züchtung virulenter Milzbrandbazillen in dem Immunserum beeinflusst deren pathogene Wirksamkeit nicht anders als der Aufenthalt in normalem Serum, wie Versuche mit Hammel-, Rinder- und Pferdeserum gezeigt haben und DE NITTIS auch für das Serum immunisierter Meerschweinchen konstatieren konnte. Eine geringe Abschwächung, welche DE NITTIS in vitro bei Einwirkung des Immunserums von Tauben gefunden zu haben glaubt, ist bei der von ihm gewählten Versuchsanordnung nicht ganz überzeugend. Zudem äußerten Milzbrandbazillen, die immunisierten Tauben injiziert und 9—24 Stunden nach der Infektion dem Gewebssaft der Impfstelle wieder entnommen wurden, bei Verimpfung auf Mäuse und Meerschweinchen vollste Virulenz. Auch die Angabe von SANFELICE, dass Sporenseidenfäden, die einem passiv immunisierten Kaninchen subkutan eingeführt und nach 15—20 Minuten entfernt wurden, sich für Kaninchen nicht mehr virulent zeigten, kann ohne weiteres nicht im Sinne einer Abschwächung gedeutet werden.

Man könnte nach alledem wohl glauben, dass die Wirkung des Milzbrandserums vielleicht darauf beruhe, die Milzbrandbazillen an Ort und Stelle zu fixieren und ihren Einbruch in die Blutbahn zu verhindern. Eine derartige, z. B. auch von SANFELICE geteilte Auffassung würde im allgemeinen den thatsächlichen Befunden entsprechen, doch lassen sich wiederum einzelne hiermit schwer vereinbare Beobachtungen anführen, nämlich Fälle, in denen das Blut immunisierter Tiere 8—12 Tage nach der Infektion von Bakterien geradezu wimmelt. Sollten etwa doch antitoxische Kräfte im Spiele sein?

Ueber Agglutination lauten die Angaben bei dem Milzbrandserum recht widersprechend. Es ist sicher, dass oft genug eine agglutinierende Einwirkung des Serums auf Milzbrandbazillen mikroskopisch und makroskopisch zu beobachten ist, ebenso sicher aber auch, dass bei der Unbeweglichkeit der Bazillen und ihrer großen Neigung, sich schon von vornherein in knäuelartigen Verbänden anzuordnen, die Beurteilung des Agglutinationsvorganges vielfach keine leichte Aufgabe darstellt. Immerhin erhält man mit manchem Serum selbst in stärkeren Verdünnungen deutliche Agglutination. Für eine spezifische, lediglich oder gar regelmäßig dem Immunserum zukommende Eigenschaft vermag ich aber diese Wirkung zunächst noch nicht zu halten, da sie einmal sehr häufig selbst bei hochwertigen Milzbrandseris vermisst wird, dann aber auch nicht selten bei dem Serum völlig normaler Individuen beobachtet werden kann. So giebt DE NITTIS zwar an, dass normales Taubenserum keine agglutinierenden Fähigkeiten besitzt, während dasjenige künstlich immunisierter Tauben sich ihm in Verdünnungen von 1 : 50 deutlich wirksam zeigte, doch fand SAWTSCHENKO eine derartige spezifische Differenz bei Pferdeserum und Hundeserum nicht ausgeprägt. Pferdeserum wirkte in jedem

Falle agglutinierend, gleichgiltig, ob es normalen oder präventiv geimpften Tieren entstammte, während umgekehrt Hundeserum beider Kategorien niemals diese Fähigkeit äußerte.

Die Prüfung der Agglutinationskraft gegenüber den abgeschwächten Stämmen des PASTEURschen Vaccin I und II, die gewöhnlich nicht zu fadenförmigen Elementen auswachsen, eine mehr homogene Beschaffenheit der Bouillonkulturen aufweisen und daher von vornherein für den angedeuteten Zweck vielleicht geeigneter erscheinen dürften, vermag auch keine schärferen Unterschiede hervorzubringen. Man kann vielmehr die auffällige Thatsache konstatieren, dass ein Serum z. B. die Bakterien des virulenten Milzbrandes und des I. Vaccin agglutiniert, nicht aber die des II. Vaccin, während ein anderes vielleicht den virulenten Milzbrand und das II. Vaccin unbeeinflusst lässt, dagegen mit den Kulturen des I. Vaccin eine deutliche Agglutination ergiebt.

Nach GENGOU wird Vaccin I schon durch eine Reihe verschiedener normaler Sera, wie Meerschweinchen-, Rinder-, Hunde- und Menschenserum agglutiniert. Diese Agglutinationskraft erfährt bei Tieren, welche einmal oder auch wiederholt mit Injektionen des Vaccin I behandelt werden, eine ganz außerordentliche Steigerung, wie übereinstimmend für Meerschweinchen, Hund und Ziege konstatiert werden konnte. Da andererseits eine Impfung mit virulentem Milzbrand bei Individuen der gleichen Tierarten eine Erhöhung der Agglutinationskraft des Serums für Vaccin I nicht zur Folge hatte, so ist GENGOU geneigt, in der Milzbrandagglutination eine nur den einzelnen Bakterienstamm, nicht aber die ganze Bakterienart treffende Wirkung zu erblicken (»Agglutination spécifique pour la race microbienne injectée et non pour l'espèce«).

Man wird diese Beobachtungen ohne anderweitige Nachprüfung und Bestätigung noch mit einer gewissen Reserve aufnehmen müssen, um so mehr als MALVOZ die gleichen Resultate bei Einwirkung von gewöhnlicher Bouillon oder keimfreien Filtraten von Milzbrandkulturen erhalten und auch hier konstatiert haben will, wie die »beweglichen« Bazillen des I. Vaccin ihre Beweglichkeit einbüßen und sich zu Haufen vereinigen. Die Annahme ist zunächst wohl nicht ungerechtfertigt, dass bei den GENGOUschen Versuchen die Pseudoagglutination eine Rolle gespielt haben könnte.

Wenn auch das Phänomen der Agglutination gerade für den Milzbrand noch weiterer Klärung bedarf, so lässt sich heute schon so viel sagen, dass ein Parallelismus zwischen agglutinierender und immunisierender Kraft des Serums auf keinen Fall besteht, und die vorhandene oder aber fehlende Agglutinationswirkung auf den Immunitätsgrad des serumliefernden Tieres durchaus keinen Rückschluss gestattet.

Praktische Anwendung des Milzbrandserums.

Das Milzbrandserum kann mit Erfolg zur Schutzimpfung von Schafen, Rindern und Pferden angewendet werden. Diese Form der passiven Immunisierung wird sich namentlich unter solchen Verhältnissen empfehlen, wo es darauf ankommt, möglichst rasch einen Impfschutz zu schaffen, nicht aber etwa eine längerdauernde Immunität zu bewirken. So wurde das Milzbrandserum vielfach bei plötzlichem Ausbruch der Seuche in einem Rinder-, Schaf- oder Pferdebestande be-

nutzt, um der Krankheit mit einem Schlage Einhalt zu thun und die noch nicht ergriffenen, aber sichtlich bedrohten Tiere sofort vor weiterer Gefahr zu schützen. Die Erfahrung hat gelehrt, dass durch Mengen von 20—25 ccm, die den Tieren subkutan injiziert werden, sich eine kräftige und unter Umständen für viele Wochen, ja selbst einige Monate (2—3) ausreichende Immunität erzielen lässt (SOBERNHEIM).

Das Milzbrandserum bietet aber den weiteren Vorteil, dass es auch als Heilmittel wirksam ist, und hat sich bereits in einer großen Zahl von Fällen zur Rettung erkrankter Tiere (Schafe, Rinder, Pferde) in hervorragendem Maße bewährt. Je nach Schwere und Stadium der Erkrankung gelingt es, durch die Injektion von 25—50—100—150 ccm Tiere zu retten; selbst allerschwerste Erscheinungen und geradezu verzweifelte Fälle sind, wie ich wiederholt gesehen habe, durch Milzbrandserum mit bestem Erfolge zu behandeln, wenn man größere Serummengen mehrfach injiziert. DEUTSCH empfiehlt, für Heilzwecke bei Rindern täglich bis zur Genesung 20 bis 30 ccm Serum intravenös oder subkutan zu injizieren. MENDEZ will bei Schafen und Rindern schon mit 10—20 ccm Serum eklatante Heilerfolge erreicht haben, neuerdings sogar über ein Serum verfügen, das in Mengen von $^1/_2$—1 ccm bei Schafen und Rindern Heilkraft äußern soll.

Beim Menschen ist die Serumtherapie des Milzbrandes etwa zu gleicher Zeit von SCLAVO und MENDEZ in Angriff genommen worden. Nach der Anweisung SCLAVOS sind 30—40 ccm, an 3—4 Stellen verteilt, subkutan zu injizieren; nach 24 Stunden, wenn keine Besserung der lokalen oder allgemeinen Erscheinungen eingetreten ist, soll die Injektion mit 20—30 ccm in der gleichen Weise wiederholt werden; in schweren Fällen werden intravenöse Injektionen von 10 ccm empfohlen. MENDEZ stellt ein Milzbrandserum dar, welches in Mengen von 3 ccm zu Heilzwecken eingespritzt werden soll; bei schweren Fällen rät er, die Injektion innerhalb der ersten 24 Stunden zu wiederholen.

Das Milzbrandserum ist in Italien und den La Plata-Staaten an einem reichen Krankenmaterial, das sich auf viele Hunderte von Fällen belaufen dürfte, erprobt worden. SCLAVO sowohl wie MENDEZ haben hierbei die besten Erfahrungen gemacht und rühmen übereinstimmend den unverkennbar günstigen Einfluss, den die Seruminjektionen auf Lokal- und Allgemeinerscheinungen des Patienten ausüben. Während aber SCLAVO in einer Temperatursteigerung nach erfolgter Injektion ein prognostisch günstiges Zeichen erblickt, hält MENDEZ den raschen Temperaturabfall bis zur Norm innerhalb der nächsten 24 Stunden für charakteristisch und entscheidend. Auch von klinischer Seite ist das Milzbrandserum als therapeutisch wirksames Mittel warm empfohlen worden (PIZZINI, SANNA, MENDEZ & LEMOS, ABBA, LAZZARETTI, CICOGNANI, DASSO u. v. a.). Ebenso hat man auf statistischem Wege Anhaltspunkte für die Erfolge der Serumtherapie des Milzbrandes gewinnen können, indem z. B. in Italien nach einer Zusammenstellung SCLAVOS die Sterblichkeit der injizierten Fälle nur 6,09 % betrug, bei einer früheren allgemeinen Milzbrandmortalität von 24,16 %, und für Argentinien MENDEZ sogar einen noch geringeren Prozentsatz der Sterbefälle bei spezifischer Serumbehandlung angiebt.

Sprechen auch die bekanntgewordenen Beobachtungen und Zahlen anscheinend durchaus zu Gunsten der Wirksamkeit des Milzbrandserums bei Menschen, so wird man auf der anderen Seite doch nicht vergessen dürfen, dass die äußere Lokalisation der Krankheit in Gestalt der

Pustula maligna und des Milzbrandkarbunkels an sich schon keine allzu ungünstige Prognose bietet, das Serum aber so gut wie ausschließlich nur in derartigen Fällen zur Anwendung gekommen ist und auch überhaupt wohl nur zur Anwendung kommen kann. Der innere Milzbrand, wie er vom Magen oder von den Lungen aus acquiriert wird, dürfte bei seinem stürmischen Verlauf und der meist erst späten Erkennung der Serumtherapie ein weniger günstiges Operationsfeld bieten.

c) Kombinierte aktive und passive Immunisierung.

Um der passiven Immunisierung den transitorischen Charakter zu nehmen und eine kräftigere und namentlich beständigere Wirkung zu erzielen, wurde von mir ein Verfahren ausgearbeitet, welches in der Vereinigung aktiver und passiver Immunisierung besteht und sich der Methode der Simultanimpfung anschließt, wie sie zuerst und mit Erfolg von Kolle & Turner bei der Rinderpest angewendet worden ist. Das Milzbrandserum wird zu diesem Zwecke gleichzeitig mit einer in ihrer Virulenz etwas abgeschwächten und etwa dem Pasteurschen Vaccin II gleichkommenden Milzbrandkultur eingespritzt, und zwar geschah dies bei den ersten Versuchen in der Weise, dass fertige Mischungen zur Verwendung gelangten. Aus besonderen Gründen wurde späterhin eine getrennte Injektion der beiden Impfstoffe vorgezogen und zunächst durch zahlreiche Experimentaluntersuchungen der Beweis erbracht, dass Schafe sowohl wie Rinder auf diesem Wege eine ausgesprochene Immunität gegenüber der subkutanen und stomachalen Milzbrandinfektion erlangen.

Das Verfahren der kombinierten Immunisierung ist im Laufe der letzten Jahre unter praktischen Verhältnissen in verschiedenen Ländern im weitesten Umfange erprobt worden und hat zu äußerst befriedigenden Ergebnissen geführt. Die Zahl der Impfungen beläuft sich im Augenblick auf nahezu 70000, wovon der weit überwiegende Anteil auf Rinder entfällt, während ca. 12000 Impfungen an Schafen und ca. 2000 an Pferden vorgenommen wurden. In erster Linie ist an diesen Impfungen Südamerika (Argentinien und Uruguay) beteiligt, wo eine Reihe größerer, von Milzbrand stark heimgesuchter Estancias ein geeignetes Operationsfeld abgaben. Auf Grund der bisherigen Erfahrungen lässt sich das Urteil über diese neue Impfmethode dahin zusammenfassen, dass sie bei fast völliger Ungefährlichkeit einen außerordentlich starken und dauerhaften Impfschutz zu gewähren vermag. Abgesehen von vereinzelten heftigeren Impfreaktionen und selbst Impfverlusten, wie sie in der ersten Zeit bei stark arbeitenden Zugochsen und Verwendung eines zu virulenten Bakterienstammes aufgetreten sind, haben sich irgendwie nennenswerte Nachteile der Impfung nicht mehr herausgestellt. Die letzten 50000 Impfungen sind ohne jeden ernsteren Zwischenfall verlaufen. Dabei zeigte sich das Verfahren in den meisten Fällen imstande, den Milzbrand völlig zu unterdrücken, derart, dass die Krankheit dort, wo sie bereits ausgebrochen war, nach der Impfung alsbald zum Stillstand kam, oder aber in solchen Gegenden und Tierbeständen, die früher erfahrungsgemäß regelmäßig unter Milzbrand zu leiden hatten, überhaupt nicht wieder erschien.

Die Technik der Methode gestaltet sich in der Praxis außerordentlich einfach, indem bei Pferden und Rindern z. B. die beiden

Halsseiten, bei Schafen die Innenflächen der beiden Hinterschenkel zur Injektion der Impfstoffe dienen, und das Serum nun rechts, die Kultur links, oder auch umgekehrt, eingespritzt wird. Natürlich können auch beliebige andere Hautstellen zur Injektion gewählt werden.

Die Prüfung des Milzbrandserums, wie es im großen von der chemischen Fabrik E. Merck, Filiale Halle a. S., hergestellt wird, erfolgt unter Berücksichtigung der früher besprochenen Kautelen an Kaninchen, sowie an Schafen. Für Rinder und Pferde beträgt die Serumdosis 5 ccm, für Schafe 4 ccm, die Kulturdosis 0,5 ccm bezw. 0,25 ccm.

Zu Gunsten der kombinierten Immunisierung dürfte gegenüber dem Pasteurschen Verfahren der Umstand sprechen, dass bei mindestens gleicher, wenn nicht überlegener Wirksamkeit nur eine einmalige Behandlung der Tiere erforderlich ist, ein Nutzen, der namentlich in viehreichen Gegenden, wo es sich oft um die Vornahme großer Massenimpfungen handelt, sehr erheblich in die Wagschale fällt. Auch ist von Bedeutung, dass die Tiere viel rascher, nämlich schon 10 bis 12 Tage nach der Impfung, immun sind und diesen Schutz unter gewöhnlichen Verhältnissen für 1 Jahr und selbst länger zu bewahren scheinen.

Litteratur.

Abba, cit. n. Baumg. Jahresber., 1899.
Aujeszky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898.
Arloing, Compt. rend. de l'Ac., t. 114, 1892.
Bail, a) Prager med. Woch., 1903. — b) Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903.
Bail & Pettersson, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33 u. 34, 1903.
v. Behring, a) Centr. f. klin. Med., 1888. — b) Deutsche med. Woch., Nr. 5, 1898.
Bergonzini, cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 7, 1891.
Bericht des Charkower Vet.-Inst., cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 14, 1898.
Bitter, Ztschr. f. Hyg., Bd. 4, 1888.
Brieger, Kitasato & Wassermann, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892.
Burow, Berl. tierärztl. Woch., 1903.
Casagrandi, Ann. d'igiene speriment., 1902.
Casagrandi & Bernabei, Ann. d'igiene speriment., 1899.
Chamberland, Sitzungsber. d. VI. intern. Congr. f. Hyg. u. Demogr. zu Wien 1887, cit. n. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887.
Chauveau, Compt. rend. de l'Ac., t. 96, 1883. — Ders., ibid., t. 98, 1884. — Ders., ibid., 1885, 6. juillet. — Ders., Ann. Pasteur, 1888.
de Christmas, Ann. Pasteur, 1891.
Cicognani, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
Commission zur Unters. d. verschiedenen Vaccins u. s. w., cit. n. Baumgartens Jahresber., Bd. 14, 1898.
Conradi, Ztschr. f. d. ges. Bioch., 1901.
Dasso, Seroterapia en el carbunclo extern. del Hombre. Buenos Aires, 1900.
Deutsch & Feistmantel, Die Impfstoffe und Sera. Leipzig, Georg Thieme, 1903.
Emmerich, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.
Emmerich & Löw, Ztschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901.
Feltz, Compt. rend. de l'Ac., t. 95, 1882 u. t. 99, 1884.
Frank, Centralbl. f. Bakt., Bd. 4, 1888.
Gabritschewsky, Centralbl. f. Bakt., Bd. 10, 1891.
Gamaleïa, a) Ann. Pasteur, 1888. — b) Fortschr. d. Med., 1889.
Gengou, Ann. Pasteur, 1899.
Gramatschikoff, Ann. Pasteur, 1893.
Hankin, a) Brit. med. Journ., 1889. — b) Centralbl. f. Bakt., Bd. 9 u. 10, 1891.
Hahn, Münch. med. Woch., 1897.
Hess, Virch. Arch., Bd. 109, 1887.
Hutyra, a) cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 6, 1890. — b) Ungar. Vet.-Ber., cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 17, 1901.
Jahresbericht d. Vet.-Inst. zu Kasan, cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 17, 1901.
Jürgelunas, Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, 1903.
Kitt, Jahresber. d. Kgl. Central-Tierarzneischule in München (1884—85). Leipzig, Vogel, 1886 u. Wert u. Unwert d. Schutzimpf. geg. Tierseuchen, Berlin, 1886.

KLEMPERER, Ztschr. f. klin. Med., Bd. 20, 1891.
KOCH, R., Ueb. d. Milzbrandschutzimpfung, eine Entgegnung auf den von Past in Genf gehaltenen Vortrag. Kassel u. Berlin 1882.
KOCH, GAFFKY & LÖFFLER, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 2, 1884.
KOSSEL, Charité-Annalen, Bd. 22, 1897.
KRAJEWSKI, Centralbl. f. d. med. Wiss., 1886.
LANGE, cit. n. Baumg. Jahresber., Bd. 10, 1894.
LAZARUS & WEYL, Berl. klin. Woch., 1892.
LAZARETTI, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
LESKY, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1888.
LÖFFLER, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1881.
LUBARSCH, Fortschr. d. Med., Bd. 6, 1888.
MALTZEW, Russkaja Med., 1891.
MALVOZ, Ann. Past., 1899.
MANFREDI & VIOLA, Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, 1899.
MARCHOUX, Ann. Pasteur, 1895.
DI MATTEI, cit. n. SCLAVO, 1901.
MELNIKOW-RASWEDENKOW, Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897.
MELONI, cit. n. NOCARD & LECLAINCHE.
MENDEZ, a) Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898. — b) Ebd., Bd. 26, 1899. — c) A del circul. med. Argent., 1901.
MENDEZ & LEMOS, Rev. de la soc. med. Argent., 1898.
METSCHNIKOFF, a) Virchows Arch., Bd. 96, 1884. — b) Ann. Pasteur, 1887. c) Fortschr. d. Med., 1889. — d) Immunität bei Inf.-Krankh., Jena, Fischer, 1
METSCHNIKOFF & ROUX, Ann. Pasteur, 1891.
MORPURGO, Riv. d'igiene, 1898.
MUZIO, Rif. med., 1898.
DE NITTIS, Ann. Pasteur, 1901.
NOCARD & LECLAINCHE, Les maladies microbiennes des animaux. Paris, M son & Cie., 1903.
OGATA & JASUHARA, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, 1891.
PASTEUR, ROUX & CHAMBERLAND, Compt. rend. de l'Ac., t. 92, 1881.
PETERMANN, Ann. Pasteur, 1891 et 1892.
PETRUSCHKY, Zieglers Beitr., Bd. 3, 1888.
PETTERSSON, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903.
PIZZINI, cit. n. SCLAVO (1901).
ROSSIGNOL, Rev. vétérin., 1888.
ROUX & CHAMBERLAND, a) Compt. rend. de l'Ac., t. 96, 1883. — b) Ann. Paste 1887. — c) Ibid., 1888.
SANFELICE, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1902.
SANNA, Gazz. degli Osped. etc., 1898.
SAWTSCHENKO, Ann. Pasteur u. Arch. russ. de pathol., 1897.
SCHRÖDER, St. Petersburger Arch. f. Veterinärwiss., 1897.
SCHUBERT, Versuche über Wertbemessung d. Sobernheimschen Milzbrandseru In.-Diss., Gießen, 1903.
SCLAVO, a) Centralbl. f. Bakt., Bd. 18 u. Atti della Direz. di Sanità pubbl., Ro 1895. — b) Riv. d'igiene e sanità pubbl., 1896. — c) Ibid., 1898. — d) Ce tralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899. — e) Berl. klin. Woch., 1901. — f) Atti de R. Accad. dei Fisiocritici, 1903.
SERAFINI & ERRIQUEZ, Rif. med., 1891.
SKADOWSKI, Ref. Baumg. Jahresber., Bd. 4, 1888.
SOBERNHEIM, a) Ztschr. f. Hyg., Bd. 25, 1897. — b) Berl. klin. Woch., 1897. c) Ebd., Nr. 13 u. Ztschr. f. Hyg., Bd. 31, 1899. — d) Jahresber. 1901/02 Landw. Kammer f. d. Prov. Sachsen u. Berl. klin. Woch., 1902.
THILTGES, Ztschr. f. Hyg., Bd. 28, 1898.
THÖNNESSEN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, 1902.
TOUSSAINT, Compt. rend. de l'Ac., t. 91, 1880.
VAERST, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902.
VAILLARD, Ann. Pasteur, 1896.
WERIGO, Arch. de méd. expér., t. 10, 1898.
WERNICKE, cit. n. BEHRING (1898) u. METSCHNIKOFF (1902).
WOOLDRIDGE, a) Proc. of the Royal Soc., vol. 42, 1887. — b) Arch. f. Anat Physiol., Bd. 3, 1888.
WRIGHT, Brit. med. Journ., 1891.
WYSSOKOWITSCH, a) Ref. Centr. f. Bakt., Bd. 3, 1888. — b) Fortschr. d. Med., 1

XV.

Immunität bei Tuberkulose.

Von

Prof. Dr. G. Cornet und **Dr. Arthur Meyer**

in Berlin.

Natürliche Immunität.

Ganze Klassen der Tierwelt sind von vorneherein unempfänglich gegen die Wirkung des Tuberkelbacillus. Es sei daran erinnert, dass Kaltblüter (Fische, Amphibien, Reptilien) lange Zeit den Bacillus beherbergen können, ohne zu erkranken, obgleich er durch den Lymphstrom in fast alle Organe verschleppt wird. (Näheres im Kap. »Tub.« Bd. II.)

Aehnlich ist das Verhalten der meisten Vögel. Injiziert man einer Taube Tuberkelbazillen, so erkrankt sie nicht, doch sind die Bazillen im Blute oder den Organen monatelang als infektionstüchtig nachzuweisen. Es scheint nicht, dass Kaltblüter und Vögel besondere Abwehrstoffe gegen den menschlichen T.-B. besitzen, sonst müssten die Bazillen ihre Infektionsfähigkeit einbüßen. Zwar verläuft die durch Verimpfung solcher Organe erzeugte Tuberkulose langsam, doch erklärt sich dieser benigne Verlauf genügend durch die geringe Zahl der noch vorhandenen Bazillen, auch ohne dass diese eine Abschwächung erfahren haben. (MARTIN, GÄRTNER, AUCLAIR.)

Die Immunität der Vögel scheint vielmehr darauf zu beruhen, dass der Bacillus im Vogelkörper nicht geeignete Bedingungen des Wachstumes vorfindet. So ist vor allem die Körpertemperatur der Vögel höher, als T.-B.-Kulturen zu vertragen pflegen.

Unter den Säugetieren scheint kein einziges vollkommen sicher vor dem menschlichen T.-B. zu sein. Die Erkrankung bleibt bei einigen rein lokal, verläuft bei anderen mit ganz verschiedener Schnelligkeit und Malignität. Mit dem Meerschweinchen verglichen, besitzen alle Säugetiere eine geringere Empfänglichkeit gegen Tuberkulose. Da man das Meerschweinchen als Norm annahm, konnte sogar der Hund als immun gelten (HÉRICOURT & RICHET[1]*), obgleich er in Wirklichkeit ziemlich empfänglich gegen Tuberkulose ist. Hat er doch bei Inhalations-, Fütterungs- und Injektionsversuchen stets ein brauchbares Versuchstier abgegeben. Eine hohe Immunität besitzt er jedoch gegen den

---

*) Litteratur siehe S. 839.

Bacillus der Geflügeltuberkulose: selbst intravenöse Injektion kolossaler Mengen (10—40 ccm Kultur) werden vertragen. (Straus[2].)

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse bei den großen Pflanzenfressern. Ziege und Schaf sind sehr wenig empfänglich. Beim Rind dagegen ist die Tuberkulose außerordentlich verbreitet; bekanntlich gehen aber darüber, ob es sich bei dem Erreger der Perlsucht um die menschliche Tuberkulose handelt oder nicht, die Ansichten heute noch auseinander (s. Kossel, Weber & Heuss[178a]).

Als relativ unempfänglich ist noch der Igel zu nennen (Phisalix[3]). Auch der Esel gilt allgemein als besonders widerstandsfähig, ist aber (nach Chauveau) intravenös leicht infizierbar, ebenso wie das Pferd.

Dagegen fand Prettner[4] 2 Büffelkälber völlig immun gegen intravenöse und peritoneale Injektion großer T.-B.-Mengen, denen Kälber schnell erlagen.

Nicht nur die Species, sondern auch die Rasse bedingt vielfach solche Unterschiede im Verhalten. Gegenüber den äußerst empfindlichen Feldmäusen galten die weißen Mäuse lange für immun; durch größere Mengen Infektionsmaterial gelingt es jedoch, die scheinbare Immunität zu überwinden.

Unter den Menschen sind Unterschiede der Rassen nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Denn es lässt sich nicht entscheiden, wieweit die verschiedene Morbidität bei Völkern oder Rassen nur auf der Ungleichheit der hygienischen Lebensbedingungen und der verschiedenen Infektionsgelegenheit beruht. So erklärt sich z. B. die Seltenheit der Tuberkulose unter den Steppenbewohnern durch ihren steten Aufenthalt im Freien.

Dass es kein immunes Lebensalter giebt, und dass die Tuberkulosefrequenz jeder Altersstufe parallel geht mit der Infektionsmöglichkeit, das zeigt uns die Statistik mit oft überraschender Genauigkeit. Ebenso erklären sich Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankungen nach Geschlecht, Stand, Beruf u. s. w. Aber auch unter den Menschen derselben Rasse, des gleichen Alters und Geschlechtes ist die Empfänglichkeit individuell verschieden. Wir sprechen hier nicht von dem verschiedenen Schutze gegen das Eindringen und Festsetzen des Bacillus, bedingt durch eine mehr oder minder intakte Nasenatmung, durch die Funktion der Flimmerzellen, durch das unversehrte Darmepithel u. s. w., Dinge, die wir im zweiten Bande schon betrachtet haben. An dieser Stelle handelt es sich nur um die verschiedene Empfänglichkeit auf Grund der Abwehr des Organismus, nachdem der Bacillus bereits ins Gewebe eingedrungen ist.

Die Stärke, die Ausgiebigkeit und der Erfolg dieser Abwehr unterliegt individuellen Schwankungen, doch unter natürlichen Verhältnissen nicht in dem Maße des früheren Dispositionsbegriffes, nach welchem es Disponierte giebt, welche fast sicher erkranken, und Nichtdisponierte, gleichsam Immune, die jeder Infektionsgelegenheit trotzen. Eine solche Annahme von Natur aus vollständig immuner Menschen ist durch keinerlei Anhaltspunkt gestützt und, bei der ungeheuern Verbreitung der Tuberkulose, der durch sie verursachten Todesfälle sowohl als der noch zahlreicheren zufälligen Leichenbefunde, auch sehr unwahrscheinlich. Sind doch Tierspecies, welche unter natürlichen Verhältnissen nicht annähernd soviel Tuberkulose wie der Mensch zeigen, jeder Infektion auch mit minimalen Dosen zugängig.

Die Grenzen, die der natürlichen Immunität beim Menschen gezogen sind, hindern aber nicht, dass wir auf künstlichem Wege die Abwehrkräfte so weit stärken und vermehren könnten, dass schließlich eine volle Immunität zustande kommt, wie das hin und wieder sogar bei Meerschweinchen gelungen ist.

Die natürliche Immunität des Menschen gegen Tuberkulose ist also ein relativer Begriff, nicht zu vergleichen etwa mit der Immunität gegen Rinderpest oder mit der Immunität der Kaninchen und anderer Tiere gegen Syphilis, aber sie reicht doch hin, mancher Infektion, besonders leichten Grades, gegenüber genügenden Schutz zu gewähren.

Ob diese Immunität genügt, die Infektion im Keime zu ersticken oder wenigstens in den ersten Anfängen, nachdem erst geringe Veränderungen gesetzt sind, rückgängig zu machen, oder ob sie nur den raschen, deletären Verlauf aufzuhalten imstande ist, hängt nicht nur von der Funktionsfähigkeit der Abwehrkräfte allein, sondern ebenso von der Virulenz und Menge des Infektionsstoffes ab.

Auch für unsere Versuchstiere ist die Zahl der Bazillen von Bedeutung und eine zu geringe kann unter Umständen durch lokale Reaktion bewältigt werden. (GEBHARD[5], DAREMBERG[6], WYSSOKOWITSCH[7] u. a.) Dass dies auch vom Menschen gilt, zeigen die Narben, denen man so häufig als Folgen abgelaufener tuberkulöser Prozesse begegnet. Die Impftuberkulose der Haut, der sogenannte Leichentuberkel, bleibt gleichfalls lokal und heilt ab, wenn das Infektionsmaterial nicht zu reichlich war und zu tief eindrang. Hier ist also zweifellos eine relative Immunität einzelner Teile (der Haut) oder des ganzen Körpers bestimmend für den Verlauf der Infektion.

Bei der Tuberkulose scheint sogar im Gegensatz zu andern Infektionskrankheiten, z. B. der Pneumonie, ein gewisser Grad der Immunität schon im Aeußern des Menschen zum Ausdruck zu kommen.

Der kräftige, robuste, sonst gesunde Körper scheint leichter eine Infektion zu überwinden als der schwache und der durch andauernde Krankheit depravierte. Freilich — die vielen kräftigen Gardesoldaten, Preisringer und Fleischer, die an der Tuberkulose starben, warnen davor, der Immunitätsdiagnostik den Wert beizumessen, dessen sie sich bis vor kurzem erfreute.

Erworbene Immunität.

Ob die natürliche relative Immunität angeboren ist, ob und wodurch sie später erworben werden oder verloren gehen kann, ist uns vorerst nicht genau bekannt.

Bei den akuten Infektionskrankheiten ist das Zustandekommen der Immunität der natürliche Ausgang der Erkrankung, falls nicht die zu schwere Vergiftung den Tod der angegriffenen Zelle herbeiführt und so die Bildung der Antikörper unmöglich macht und den Mechanismus der Selbstheilung vernichtet. (v. BEHRING[8].)

Bei der Tuberkulose liegen die Verhältnisse ungünstiger, selbst abgesehen von der Mischinfektion. Der lokalisierte Charakter der Erkrankung, das langsame Wachstum der Bazillen, die Gefäßlosigkeit der toxinreichen Tuberkel und Käseherde, die so von der Zirkulation fast abgeschlossen sind, hindern eine allgemeine intensive Ueberschwemmung des Organismus mit den Toxinen. Daher findet keine hinlänglich kräf-

tige Reaktion der Abwehrorgane statt und Antitoxine werden nicht in genügender Menge ins Blut abgestoßen.

Das zeigt sich auch in anderer Beziehung. Während das glückliche Ueberstehen mancher Infektionskrankheit, z. B. Scharlach, Pocken, Masern, gegen die betreffenden Infektionserreger für kürzere oder längere Zeit Immunität gewährt, ist dies bei der Tuberkulose nicht der Fall. Sie scheint vielmehr, wenigstens was den Menschen anbetrifft, jener anderen Gruppe von Infektionskrankheiten anzugehören, deren Ueberstehen keinen Schutz gewährt (Pneumonie) oder die sogar (Erysipel, Influenza) für jede Neuerkrankung nur mehr disponiert.

Der streng lokalisierte Charakter der tuberkulösen Erkrankung gerade in den zur Heilung kommenden Fällen lässt eine nachhaltige Reaktion der Abwehrorgane nicht erwarten.

Nun glaubte MARFAN[9] beobachtet zu haben, dass die Träger einer wirklich geheilten lokalen Drüsen-, Knochen- und Hauttuberkulose fast nie (im späteren Leben) von Lungentuberkulose befallen würden, und er berichtet über 13 Krankenwärter, die Narben von ausgedehntem Lupus oder Skrofulose aufwiesen und die trotz ihrer Beschäftigung auf Phthisikersälen gesunde Lungen hatten. MARFAN scheint jedoch mit der Diagnose der Lungenaffektion wie der Ausheilung lokaler Prozesse zu sparsam zu sein. Auch unter nichtgeheilten Lupösen und Skrofulösen sah er sehr selten solche, die an Phthise litten. Doch diese Behauptung steht im Widerspruch mit der allgemeinen Erfahrung. Im Gegenteil, von jeher hat man, und zwar mit Recht, betont, wie häufig das Schicksal der echten Tuberkulo-Skrofulösen, der mit verkästen Drüsen Behafteten, mit dem Tode durch spätere Lungentuberkulose besiegelt wird.

Auffallend jedoch ist der Unterschied in dem Verhalten gesunder und tuberkulöser Meerschweinchen gegen neue Infektion. Die subkutane Impfung eines bereits tuberkulösen Meerschweinchens mit lebenden oder abgetöteten T.-B. hat häufig nur eine Nekrose, eine Abstoßung des Gewebes und ein sich dann reinigendes und rasch verheilendes Geschwür zur Folge, während die gleiche Impfung eines gesunden Tieres eine bis zum Tode bleibende Ulzeration nach sich zieht (Koch[10]). Bekanntlich ist gerade diese Beobachtung für KOCH der Ausgangspunkt seiner Heilbestrebung durch Tuberkulin geworden.

Erwähnt werden muss noch, dass schon vor KOCH: CHARRIN[10] zu entgegengesetzten Ergebnissen kam; ebenso später ARLOING[11].

Auch unter v. BAUMGARTENS Leitung kamen GRAMATSCHIKOFF[12] und CZAPLEWSKI & ROLOFF[13] nicht immer zu gleichen Resultaten. Meist ging die zweite Impfung wie die erste an; dies war stets bei Kaninchen der Fall, ferner auch bei mit Perlsuchtvirus geimpften Meerschweinchen, nur bei einem mit menschlicher Reinkultur geimpften Meerschweinchen kam es zur Nekrose und Abstoßung.

STRAUS (l. c.) erhielt wechselnde Resultate, bald Befunde, die denen KOCHS glichen, bald Abszesse und Drüsenaffektion. Er impfte einen Monat nach der ersten Infektion, dann in 8tägigen Abständen noch [illegible]mal, in manchen Fällen entstanden regelmäßig neue Abszesse, nur fielen die letzten kleiner aus.

Künstliche Immunität.

Bevor man die Wege einer künstlichen Immunität kennen gelernt hatte, versuchte man die natürliche Resistenz des Körpers gegen Infektion zu erhöhen. Zu diesen Bestrebungen gehört unter anderen das LANDERERsche Verfahren, die Behandlung mit Zimtsäure, die auf die Leukocyten eine chemotaktische Wirkung ausübt.

Gleichfalls durch die erzeugte Leukocytose wird vielfach die günstige Wirkung der BIERschen Stauungshyperämie erklärt.

Die Bestrebungen, durch andere, schnellwachsende Bakterien (CANTANIS Bacterium termo) den T.-B. überwuchern zu lassen, oder durch Streptokokkeninjektion den Nährboden zu beeinflussen — Versuche, die sich auf das bisweilen beobachtete Ausheilen tuberkulöser Prozesse infolge interkurrenten Erysipels gründen — haben mit der Schaffung einer künstlichen Immunität nichts zu thun und seien deshalb nur gelegentlich erwähnt.

So geringe positive Ergebnisse nun auch die Erforschung der natürlichen Immunität gezeitigt hatte, war es doch nicht ausgeschlossen, auf künstlichem Wege eine solche Immunität zu erzielen. Es war selbstverständlich, dass alle bei Erforschung der Immunität anderer Infektionskrankheiten gefundenen Thatsachen sofort ihre Anwendung und Verwertung auch zum Zwecke der Immunisierung gegen Tuberkulose fanden. So spiegelt sich in diesen Versuchen die ganze Entwicklung der Immunitätslehre wieder.

Aktive Immunisierung.

Die Thatsache, dass eine leichte Erkrankung oft den gleichen Schutz gegen eine neue Infektion mit den gleichen Krankheitserregern verleiht, wie das Ueberstehen einer schweren, führte zur Impfung mit geringer Menge oder mit abgeschwächtem Virus zum Schutze gegen das vollvirulente Material.

Schon DAREMBERG[15] hatte 1889 gefunden, dass Kaninchen und Meerschweinchen nach Impfung mit sehr schwachen Dosen von Virus nicht tuberkulös werden: sie magern ab, nehmen dann aber wieder zu und leben unbestimmte Zeit. Desgleichen konstatierten GEBHARDT[16], WYSSOKOWITSCH[17] und STRAUS[18] den großen Einfluss der Zahl der Infektionskeime auf den Krankheitsverlauf.

GRANCHER & LEDOUX-LEBARD[19] stellten durch intravenöse Einspritzungen von Geflügeltuberkulosebazillen (vorher getrocknet) bei Kaninchen den verschiedenartigsten Verlauf, je nach der Dosis, von geringen lokalen Veränderungen bis zum akutesten, septikämieähnlichen Verlauf fest und versuchten, durch anfangs sehr schwache, langsam gesteigerte Dosen (0,00001—0,0009 mg Kultur trocken gewogen) eine gewisse Immunität gegen tödliche Dosen herbeizuführen. Als jedoch die Kaninchen dann 0,001 mg erhielten, gingen sie ebensoschnell, zum Teil noch schneller als die Kontrolltiere zu Grunde.

Die Resultate von HÉRICOURT & RICHET[20], welche versuchten, Hunde durch Infektion von Vogeltuberkulose gegen menschliche Tuberkulose zu schützen, wurden von BABES nur mit großer Reserve bestätigt gefunden, von STRAUS[21] bestritten.

Während hier im wesentlichen die langsam ansteigende Menge der Infektionskeime die Gewöhnung herbeiführen sollte, war es bei anderen Versuchen die langsam steigende Virulenz. GRANCHER & HIP. MARTIN[22] impften Kaninchen intravenös zuerst mit alter, 4—5jähriger, und darum wenig virulenter Geflügeltuberkulose und gingen dann in 8 Steigerungen bis zu ganz virulenten, 14tägigen Kulturen über. Die so behandelten Tiere zeigten längeres Leben und weit geringere lokale Veränderungen als die Kontrolltiere. Sehr lange überlebende Tiere hatten Nierenveränderungen, Paraplegieen u. s. w., offenbare Wirkung der Toxine, so dass die Immunität nur mit einem früheren oder späteren Tode an Nephritis erkauft schien. Der parenchymatösen Nephritis als Folge hoher und häufiger Dosen thut auch BABES Erwähnung.

Aehnliche Versuche mit menschlichen T.-B. führte bei Kaninchen zu analogen Resultaten; mit Geflügeltuberkulose vorbehandelte Meerschweinchen erwiesen sich hingegen gegen menschliche Tuberkulose in keiner Weise geschützt.

BABES[23] behandelte Tiere mit steigenden Dosen von Vogeltuberkulin, dann mit verdünnter alter, später junger Vogeltuberkulosekultur; dann mit menschlichem Tuberkulin, dann mit alter und schließlich mit frischer menschlicher Tuberkulosekultur in immer gesteigerten Dosen. Nach zahlreichen Verlusten (ca. 90—95 %) erzielte er einige Tiere (Hunde, Kaninchen und Meerschweinchen), welche sich resistent gegen virulente Kulturen erwiesen. BABES betont namentlich die Unterscheidung zwischen Immunisierung gegen die Kulturen und gegen das Tuberkulin, die keineswegs Hand in Hand geht.

Mit durch Hitze sterilisierten Kulturen impfte DAREMBERG Kaninchen in ziemlich großen Dosen subkutan. Die nachfolgende Infektion mit lebenden Kulturen von Hühnertuberkulose überstanden die Versuchstiere erheblich länger als Kontrolltiere. Eine Behandlung nach der Infektion blieb. resultatlos.

Immunisationsversuche mit virulenten, durch mehrmaliges Erhitzen auf 80° abgetöteten Kulturen hatten bei Kaninchen nach HÉRICOURT & RICHET[25] längeres Leben und Gewichtszunahme gegenüber den Kontrolltieren zur Folge.

Filtrierte und sehr verdünnte Kulturen von Hühnertuberkulose machten Kaninchen zum Teil gegen eine spätere Impfung mit Hühnertuberkulose etwas widerstandfähiger, größere Dosen ertrug überhaupt nur ein Drittel der Tiere, die anderen erlagen der Kachexie, die Ueberlebenden ertrugen dann zum Teil auch eine virulente Hühnertuberkulose und davon die Ueberlebenden widerstanden der menschlichen Tuberkulose (COURMONT & DOR[24]).

Durch abgetötete Kulturen der Geflügeltuberkulose sucht auch PATERSON[26] Kaninchen und Meerschweinchen zu immunisieren; spätere Infektion mit virulenten, lebenden Säugetiertuberkulosekulturen hatten keine oder nur geringe wieder abheilende Tuberkelbildung zur Folge.

Bezüglich ähnlicher Versuche von PÉRON müssen wir auf das Original verweisen, zumal sie ein positives Immunisierungsresultat nur für tote Bazillen erreichten.

Von der Beobachtung ausgehend, dass 80 % Glycerin virulente T.-B. bei 37° in 48 Stunden unschädlich macht, suchte E. LEVY[28] Meerschweinchen zu immunisieren durch Injektion von Tuberkuloseemulsion nach 6-, 5-, 4-, 3-, 2- und 1tägigem Aufenthalt in Glycerin, nach seiner Angabe mit positivem Erfolge (2 Tiere!).

Auch ARONSON[29] berichtet über Immunisierungsversuche, die er anfangs mit abgeschwächten Kulturen anstellte; später versuchte er mit steigenden Dosen filtrierter, alter Kultur und mit alkalischem Extrakt aus verriebenen Bazillenleibern Pferde antitoxisch zu machen.

Neuestens erschienen noch die Arbeiten von FRIEDMANN[178b] und MOELLER[178c] über Immunisierung mit Kaltblüterbazillen. FRIEDMANN benutzte hierzu einen aus einer tuberkulösen Schildkröte gezüchteten Stamm, der bei 37° sehr ähnlich der menschlichen Tuberkulose wächst; MOELLER fand unter vielen säurefesten Bazillen am geeignetsten seine Blindschleichentuberkulose, die sich nicht über 25° entwickelt, und deren Unschädlichkeit und Wirksamkeit er durch Selbstversuch (intravenöse Infektion) erhärtete. Beide konnten, anscheinend mit Erfolg, eine Immunisierung gegen den menschlichen T.-B. herbeiführen.

Ueber die zur Gewinnung von Heilserum angewandten, sonst hierher gehörigen Verfahren von v. BEHRING, MARMOREK und NEUFELD berichten wir unter passiver Immunität.

Immunisierung mit Bakterienextrakten und gelösten Bakterienprodukten. Tuberkulin Koch.

Die Grundlage dieser Methode bildete die Beobachtung KOCHS: Tuberkulöse Meerschweinchen werden bereits durch Injektion geringer Mengen abgetöteter, verriebener und in Wasser aufgeschwemmter T.-B. getötet. Bei noch weiterer Verdünnung des Impfstoffes bleiben sie jedoch zunächst am Leben, und bei öfterer Wiederholung der Injektion kann der tuberkulöse Prozess sogar zum Stillstand kommen. Da die injizierten T.-B. an der Injektionsstelle nicht resorbiert werden, sondern unverändert liegen bleiben und Eiterherde erzeugen, zog KOCH den Schluss, dass das heilende Prinzip eine lösliche, aus den T.-B. durch die Körpersäfte ausgelaugte Substanz sei.

Zur künstlichen Darstellung dieses Körpers, des Tuberkulins, werden die auf 4—5 proz. Glycerin-Peptonbouillon gewachsenen, 6—8 Wochen alten T.-B.-Kulturen mitsamt der Kulturflüssigkeit (um auch die in letzterer enthaltenen wirksamen Stoffe zu verwerten) im Wasserbade auf $^1/_{10}$ Volum eingedampft und dann zur Entfernung der abgetöteten T.-B. durch Thon- oder Kieselgurfilter filtriert. Das so gewonnene Tuberkulin enthält 40—50 % Glycerin und ist dadurch konserviert. Die Verdünnungen werden mit 0,5 % Phenol hergestellt und sind lichtgeschützt einige Tage haltbar.

Die Wirkungen des Tuberkulins auf den tuberkulösen Organismus sind bedeutend. Während 0,01 Tuberkulin beim gesunden Menschen fast keinerlei Wirkung hervorruft, tritt bei Tuberkulösen, bei Phthisikern sogar auf die 10fach kleinere Dosis, nach wenigen Stunden eine starke Reaktion auf, die sich in Fieber, Frost, erhöhter Temperatur, Gliederschmerzen äußert und selbst 2—3 Tage dauert. An oberflächlich gelegenen Stellen, besonders beim Lupus, lässt sich auch deutlich eine in Schwellung und Rötung bestehende lokale Reaktion wahrnehmen, die in Lungenherden durch vorübergehende Zunahme der Rasselgeräusche und des Dämpfungsbezirkes zum Ausdrucke kommt.

Während beim gesunden Menschen erst durch 0,25 ccm intensive Wirkung eintritt, verlangt das gesunde Meerschweinchen 2 ccm, also auf das Körpergewicht berechnet etwa das 3000fache.

Tuberkulöse Meerschweinchen werden durch 0,5 g Tuberkulin, bei sehr vorgeschrittener Tuberkulose bereits durch 0,01 g sicher getötet.

Diagnostische Anwendung. In erster Linie bewährt sich also das Tuberkulin als diagnostisches Mittel zur Erkenntnis der Tuberkulose, wo die physikalischen und sonstigen Hilfsmittel im Stiche lassen.

Die weitgehendste praktische Anwendung fand es bisher zur Erkenntnis der Rindertuberkulose. Zwar steht fest, dass die Tuberkulinreaktion hin und wieder bei vorgeschrittener Tuberkulose versagt, vielleicht weil der Organismus bereits an so große Dosen des natürlich erzeugten Tuberkeltoxins gewöhnt ist, dass das minimale durch unsere Probeinjektion gesetzte Plus keinen merkbaren Reiz mehr ausübt. Doch solche Fälle lassen sich auch anderweitig diagnostizieren. Andererseits fällt die Tuberkulinreaktion nur selten positiv aus, ohne dass die nachfolgende Sektion eine Tuberkulose erkennen lässt. In solchen Fällen ergiebt eine genaue Nachforschung, die vielleicht zuerst mit Rücksicht auf die Fleischverwertung unterlassen wurde, meist doch noch einen kleinen tuberkulösen Herd.

Im ganzen berichtet Bang[31] von 9,7 % Fehldiagnosen unter 515 Fällen, Voges[32] von nur 2,78 % Fehldiagnosen unter 7327 Fällen. Unter 3655 in Illinois[33a] geimpften Rindern hatten 560 reagiert, davon nur 9, die sich bei der Sektion als nicht tuberkulös erwiesen. Nur bei 3 tuberkulösen war die Reaktion ausgeblieben.

Bei sonst gesunden, nicht früher injizierten Rindern ist auf Dosen von 0,5*) Tuberkulin die Erhöhung der vorher festgestellten Höchsttemperatur um mindestens 1° und über 39, 5°, oder um mindestens ½° und über 40° als positive Reaktion zu bezeichnen. (Eber[33].)

Trotz der großen Vorteile, welche die diagnostische Tuberkulinverwendung in der Tierheilkunde bereits gezeitigt, begegnet die Anwendung beim Menschen noch vielfach der Befürchtung, es möchten durch die lokale Reaktion einige Bazillen mobilisiert und im Körper weiterverbreitet werden. Für die Tiere ist nach Bang eine solche Verschleppung nur ausnahmsweise und nur für solche Fälle zu befürchten, in denen eine akute Miliartuberkulose auch ohne Tuberkulinjektion nicht selten eintritt.

U. a. tritt auch Beck[34] für die hohe diagnostische Bedeutung des Tuberkulins und für dessen völlige Ungefährlichkeit für den Menschen auf Grund von 2508 mit Tuberkulin diagnostisch geimpften Personen ein. Von diesen hatten, nach Ausschluss der notorisch Tuberkulösen (371), ohne nachweisbare Tuberkulose 54 % und davon unter den der Phthise verdächtigen 338 Personen = 85 % pos. reagiert.

France[35] prüfte in der Irrenanstalt 55 Personen mit Tuberkulin; 45 reagierten. Hiervon kamen 29 zur Obduktion und erwiesen sich als tuberkulös; von 10 nichtreagierenden kamen 5 zur Obduktion und waren tuberkelfrei.

Von anderen Empfehlungen des Tuberkulins als Diagnosticum aus den letzten Jahren seien genannt: Bandelier[36], Freymuth[37], A. Fränkel[38], Fischer[39], Hammer[40], Mazzotti[41], Baeri[42], Dombrowski[43], Denys[44], Moeller & Kayserling[45], P. F. Krause[46], Pickert.

---

*) Bei jungen Rindern 0,3, bei Kälbern 0,1—0,2.

Nachdem man 2 Tage in 2stündlichen Messungen die Normaltemperatur :stgestellt, wird 1,0—5,0 und dann 10,0 mg*) in 1—2 tägigen Intervallen inziert.

Die letzte Dosis von 10 mg wird 2mal gegeben. Eine Temperatursteigeung (2stündliche Messung) nach 1 und 5 mg erheischt Wiederholung der leichen Dosis. Temperatursteigerung von 0,5° und mehr gelten als Reaktion. a zweifelhaften Fällen Wiederholung nach $^1/_4$—$^1/_2$ Jahr. Fieberhafte sind usgeschlossen.

Etwas eingeschränkt wird die diagnostische Bedeutung des Tuberkulin urch die große Häufigkeit inaktiver tuberkulöser Herde. Es reaieren daher auch solche Fälle positiv, bei denen irgend eine versteckte, ür das gegenwärtige Krankheitsbild unwesentliche tuberkulöse :rkrankung besteht.

Therapeutische Anwendung. Die Verwendung des Tuberkulins zu Ieilzwecken und in gewissem Sinne zur Immunisierung erfuhr be:anntlich wie kaum je ein anderes Mittel den Wechsel der Schicksale. :uerst über alles Maß gepriesen, dann geschmäht und verstoßen, wird 's in neuerer Zeit wieder einer ruhigen und sachlichen Beurteilung interzogen.

Kochs Methode des allmählichen Ansteigens der Dosen ist für ılle späteren Immunisierungsverfahren typisch geworden. Er steigert nur, venn die vorige Giftreaktion vollständig abgeklungen ist.

Ebensosehr wie die Wertschätzung des Tuberkulins hat sich die Art ler Anwendung zu Heilzwecken geändert. Ursprünglich gab Koch ei Lupus 0,01 ccm so oft, bis die Reaktion ausblieb, während er bei 'hthise mit 1 mg begann um schnell auf 1 cg zu steigern. Er erreichte lann in 2—3 Wochen das 500fache der Anfangsdosis. Bei dieser Mehode der hohen Dosen ergaben sich jedoch vielfache Schädigungen.)as hohe Fieber und die stürmischen Reaktionen schwächten die Kranken ehr, und auch der Krankheitsprozess selbst wurde durch die lokale :eaktion oft ungünstig beeinflusst.**) Daher ging man allgemein zu dem nilderen, ungefährlicheren Verfahren über, das jetzt das einzig gebräuchiche ist. Das Wesen desselben besteht in der möglichsten Vermeidung .er allgemeinen und jeder stärkeren örtlichen Reaktion. Man beginnt nit $^1/_{10}$—$^1/_{20}$ mg und steigert ganz allmählich um je $^1/_{10}$—$^2/_{10}$ mg; zeigt ich Temperaturerhöhung, so wird die Dosis wiederholt oder selbst zu ler nächstniedrigen verringert. Mit diesem Verfahren haben Goetsch[47], 'etruschky[48], Roemisch[49], Adler[50], Krause[46], Weicker, v. Ruck[99], Moeller & Kayserling[45], Rosenberger[51], Thorner[52, 53], Spengler[54] u. a. gute Resultate erhalten. Petruschky empfiehlt vorzüglich ein :tappenmäßiges Vorgehen.

Die **Wirkung** des Tuberkulins***) ist eine zweifache, örtlich und illgemein. Am Krankheitsherd selbst stellt sich, wie man bei Lupus lirekt beobachtet, eine Entzündung ein, die bei hohen Dosen sich bis ur Nekrose steigern kann. Koch stellte sich die Wirkung so vor, dass

---

* Bei Kindern unter 10 Jahren 0,5—1—5 mg, bei Kindern unter 5 Jahren ,3—0,6—1,5 mg.

** Ferner wurden beobachtet: Kollaps, Angina pectoris, Albuminurie, Hämaurie, Nephritis.

*** Es ist unmöglich, auf die riesige Litteratur über die Wirkungen des Tuberulins aus den ersten Jahren im einzelnen einzugehen.

zu dem an der Peripherie tuberkulöser Herde vorhandenen Toxin noch ein Plus hinzugefügt und dadurch die Nekrose des Gewebes gefördert werde. Im nekrotischen Gewebe finde der Bacillus ungünstige Wachstumsbedingungen. (Additionale Theorie. v. BABES.)

Aehnlich äußert sich GAMALEÏA[56]. Die meisten anderen Beobachter fanden jedoch als das Wesen der örtlichen Reaktion die Entzündung: Transsudation, Hyperämie, kleinzellige Infiltration, pyoïde Metamorphose (v. BAUMGARTEN[57]). Daher nahmen diese Autoren, soweit sie überhaupt eine Heilwirkung zu erkennen glaubten, eine Abkapselung und Vernarbung der Herde an. (Nur der Kuriosität halber sei erwähnt, dass KLEBS[58] die Umwandlung der Tuberkelzellen in normale Gewebselemente beobachtet haben wollte.) Eine solche Heilwirkung wurde jedoch vielfach bestritten, insbesondere durch Arbeiten aus BAUMGARTENS Laboratorium (GRAMMATSCHIKOFF[59], CZAPLEWSKI & ROLOFF[60], v. BAUMGARTEN) und von ARLOING, RODET & COURMONT[55], auf Grund von Experimenten an Kaninchen und Meerschweinchen. Günstige Resultate in histologischer Beziehung erhielten dagegen, ebenfalls an der Hand von Tierexperimenten, DÖNITZ[61], PFUHL[62], KITASATO[63].

Eine direkte Wirkung auf die Bazillen selbst nahm KOCH nicht an; von verschiedenen anderen Seiten, FRÄNTZEL u. a., wurde jedoch behauptet, dass infolge der Behandlung die Bazillen kürzer würden oder zerfielen und Perlschnurform zeigten, bekannte Formen, die sich auch sonst, namentlich in Kavernen, häufig finden, — also einfache Beobachtungsfehler.

Spezifizität der Tuberkulinreaktion. Die besonders starke Reaktion Tuberkulöser auf Tuberkulindosen, für welche Gesunde unempfindlich sind, ist der Beweis von der Spezifizität dieser Reaktion und des dieselbe auslösenden Toxins. Ebenfalls sprach hierfür die lokale Reaktion des tuberkulösen Gewebes, die bei noch kleineren Dosen zustande kommt als die Allgemeinreaktion.

Nun fiel zwar bei einzelnen anderen Krankheiten ebenfalls die Tuberkulinreaktion positiv aus, so bei Lepra (M. JOSEPH[65], KAPOSI[66], ARNING[67], GOLDSCHMIDT[68], BABES & KALENDERO[69], STRAUS[71]), bei Aktinomykose (BILLROTH & v. EISELSBERG), bei Syphilis (J. NEUMANN[70], STRAUS & TEISSIER[71]), hier sogar bisweilen mit lokaler Reaktion verknüpft.

Doch lässt sich bei der nahen Verwandtschaft der erstgenannten Krankheiten mit der Tuberkulose hieraus kein Einwand gegen die Spezifizität herleiten; es handelt sich um eine Gruppenreaktion, die auf verwandte Mikroorganismen ebenfalls zutrifft. Bei der Syphilis sind lokale Reaktionen nur vereinzelt beschrieben; die Allgemeinreaktion aber wird in den meisten Fällen durch eine begleitende latente Tuberkulose hervorgerufen sein.

Einwände theoretischer Natur wurden von HUEPPE & SCHOLL[72], O. HERTWIG[73], BUCHNER[74], ROEMER[75], KLEMPERER[76] erhoben. Danach wäre die Wirkung des Tuberkulins lediglich eine chemotaktische, und das Wesen des Heilungsvorganges einfach eine durch das Tuberkulin hervorgerufene Leukocytose (HUEPPE & SCHOLL, HERTWIG).

Die wirksame Substanz selbst stamme aus den Bakterienleibern, nicht aus der Kulturflüssigkeit, und sei daher kein toxisches Produkt, sondern ein Bakterienproteïn, das an sich nichts Spezifisches habe (BUCHNER, ROEMER, KLEMPERER).

Diese Ansicht wurde begründet durch Versuche, auch mit Proteïnen anderer Bakterien eine dem Tuberkulin ähnliche Reaktion hervorzurufen.

Roemer konnte mit einer Dosis Mykoproteïn vom Pyocyaneus und vom neumobacillus Friedländer, welche ungefähr 0,5 g Tuberkulin entsprechen llte, tuberkulöse Meerschweinchen in 6—30 Stunden töten, während die eiche Dosis bei gesunden Meerschweinchen nur beträchtliche Temperatursigerung hervorrief. Gamaleïa[77] konstatierte schon 1889 Ueberempfindlichkeit berkulöser Tiere gegen das Gift des Vibrio Metschnikoff, Metschnikoff & dENKO[78] fanden das gleiche für die Toxine des »Vibrion avicide«, und chner[79] für Proteïne verschiedener Bakterien. Auch Klemperer erhielt i Tieren mit 0,1—1,0 g des Pyocyaneusproteïns allgemeine und lokale aktion; mit 0,05—0,12 g des Proteïns konnte er bei Phthisikern Fieber rvorrufen. Entsprechend verhielten sich andere Proteïne.

Schon die hohe Dosis des Proteïns beweist jedoch, dass es sich im Tuberkulin um etwas anderes als solche nichtspezifische Stoffe ndeln muss. Wie aus den chemischen Untersuchungen Kühnes[80] u. a. rvorgeht, ist die wirksame Substanz im Tuberkulin nur in sehr gerger Menge enthalten, und jedenfalls kein Proteïn. Ueber ihre wirkhe chemische Natur ist bis heute noch nicht das letzte Wort gerochen.

Erwähnt sei noch, dass O. Rosenbach[81] das Verhalten der Phthisiker gen das Tuberkulin einfach aus ihrem labilen Temperaturcentrum erklären ill. Matthes[82] hält die Albumosen für das wirksame Prinzip, Viquerat[83] ir die Bernsteinsäure.

Auf eine eingehende Darstellung der auf das Wesen der Tuberulinreaktion bezüglichen Hypothesen müssen wir verzichten und erweisen auf die einschlägigen Arbeiten von Baumgarten (l. c.), harrin, Gamaleïa[84], Arloing[85], Eber[86], Babes & Kalindero[87], abes & Proca[88], Matthes[90], Preisich & Heim, Zupnik[92], Nitta[93], reisich[186].

Bezüglich der chemischen Beschaffenheit des Tuberkulins siehe d. II dieses Handbuches.

Eine bakterielle Immunität gegen die Tuberkulose lässt sich urch das Tuberkulin nicht erreichen, doch eine gewisse Giftfestigeit gegen die im Tuberkulin enthaltenen Toxine, die auch eine Zeitng anhält. Noch ehe jedoch die Heilung eingetreten ist, erlischt in ielen Fällen die Reaktionsfähigkeit des Körpers auf das Tuberkulin. Koch erklärt dies dadurch, dass das Glycerinextrakt nur einen Teil der m Bacillus enthaltenen Stoffe gelöst enthält, während andere durch die litze zerstört sind.

E. Klebs[94] suchte das alte Kochsche Tuberkulin von den für Herz, lagen und Gehirn schädlichen und nekrotisierenden Substanzen, die er für lkaloïde hielt, durch Fällung mit Alkohol und Extraktion des Niederschlages urch Alkohol, Chloroform und Benzol zu befreien (Tuberkulocidin **TC**), päter isolierte er in analoger Weise nur aus der filtrierten Kulturflüssigkeit in zweites Heilmittel »Antiphthisin« **AP**, das er jedoch in Verbindung it dem ersten anwendet. Klebs' therapeutischer Optimismus in Bezug auf iese Präparate fand nur wenig Anhänger (Jessen[95], A. C. Klebs[96], Röhrig[97], lsässer[98] u. a.).

K. v. Ruck[99] stellt einen wässrigen Extrakt von T.-B. her, der nach iner Angabe frei von allen, sowohl aus den Kulturmedien als von der ganischen Substanz der Bakterien selbst stammenden Substanzen ist. Schon

im Jahre 1896 berichtete er über günstige Resultate bei der Behandlung von 182 Fällen und 1899 über weitere 78 Fälle in verschiedenen Stadien (vergl. SUTHERLAND[100], WILFRED S. HALE[101], S. v. RUCK[102]).

Kochs Neutuberkulin.

KOCHS Bestreben ging in der Folge dahin, ein Präparat zu erhalten, das alle Bestandteile der Bazillen in resorbierbarer Form enthält, um die Ueberschwemmung des Körpers durch Bazillen, die ihm zur Immunisierung notwendig erschien, nachzuahmen.

Ein alkalisches Präparat, das KOCH[103] durch Extraktion der T.-B. mit $^1/_{10}$ Normalnatronlauge erhielt, **TA** genannt, ergab zwar die gleiche Reaktion wie das Tuberkulin und war diesem durch lange Dauer der Reaktion, der Reaktionsfähigkeit und der Immunisierung sogar überlegen, machte aber an der Injektionsstelle Abszesse; durch Thonzellen filtriert, verlor es zwar die Eigenschaft, Abszesse zu erzeugen, aber auch seine Vorzüge vor dem Glycerinextrakt.

Da auch die toten Bazillen in toto nur lokale Eiterung, resp. Knötchenbildung hervorrufen, ihrer Fettsäurehülle wegen aber nicht resorbierbar sind, so suchte KOCH nun auf mechanischem Wege die T.-B. resorbierbar zu machen.

Hochvirulente, junge Kulturen wurden im Vacuum getrocknet und im Achatmörser verarbeitet. Der gewonnene Staub, in dem nur wenige Bazillen färbbar bleiben, wird mit destilliertem Wasser verteilt und zentrifugiert ($^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunde lang mit 4000 Umdrehungen in der Minute).

Es entsteht eine weiße opaleszierende klare Flüssigkeit, **TO** und ein schlammiger Bodensatz, der wieder mehrmals in analoger Weise behandelt wird, bis nichts übrigbleibt. Die zweite und die später erhaltenen Flüssigkeiten werden vereinigt und als **TR** bezeichnet. Beide TO und TR sind, ohne Abszesse zu verursachen, resorbierbar.*) 20 % Glycerinzusatz konserviert das TR, ohne einen Niederschlag zu erzeugen.

Das TO repräsentiert im wesentlichen die in Glycerin löslichen Bestandteile, und ist in der Wirkung dem alten Tuberkulin ähnlich, während TR die unlöslichen in feinster Emulsion enthält und immunisierend wirkt. Alle immunisierenden Substanzen sind im TR enthalten, und wer gegen TR immun ist, ist es gegen alle Bestandteile der Bazillen. Die Wirkung ist von den Reaktionen unabhängig und im Gegensatz zum alten Tuberkulin ist die Reaktion bei der Behandlung mit TR möglichst zu vermeiden (KOCH).

Bei der Immunisierung gesunder und Behandlung kranker Tiere mit TR legt KOCH besonderen Wert auf möglichst große Dosen, jedoch so bemessen, dass sie gut resorbiert werden, was sich nach dem Verhalten der infiltrierten Injektionsstelle beurteilen lässt. So gelingt es, Tiere völlig gegen wiederholte tuberkulöse Infektion zu immunisieren. Die Infektionsstelle verschwindet spurlos und die nächste Inguinaldrüse ist nach Monaten noch unverändert und nur etwas infiltriert. Bei unvollständiger Immunität verkäsen die Drüsen, aber die inneren Organe bleiben frei, oder es erkrankt die Lunge, aber nicht Leber und Milz (ähnlich wie bei Tuberkulinbehandlung).

---

*) Wegen der Gefahr des Handbetriebes wird das Mittel in den Höchster Farbwerken maschinell hergestellt, ebenso der Bazillenstaub.

Infizierte und dann mit TR behandelte Meerschweinchen zeigen regressive Veränderungen in den bereits erkrankten Organen. Völlige Immunisierung tritt nach KOCH etwa 2—3 Wochen nach Applikation größerer Dosen ein.

So gelang die Immunisierung KOCH, BECK[113], ZIMMERMANN[104], während sie BAUMGARTEN & WALZ[105] misslang.

Für den Gebrauch beim Menschen verdünnt man die Flüssigkeit (TR), die in 1 ccm 10 mg feste Substanz enthält, mit physiologischer Kochsalzlösung und konserviert sie mit 20 % Glycerinzusatz und etwas Formol. Man beginnt mit $^1/_{500}$ mg fester Substanz. Die Injektionen werden anfangs jeden zweiten Tag unter möglichster Meidung von Temperatursteigerung vorgenommen. KOCH stieg in der Regel nur bis 20 mg fester Substanz. Anwendbar ist das Mittel nur im Anfangsstadium, wo Mischinfektion und Fieber über 38° fehlen. Geringeres Fieber soll sich unter dem Gebrauch zurückbilden.

Nach den Erfahrungen von PETRUSCHKY[106], BANDELIER[107], A. RAW[108], VAN RHYN[109], BAUDACH[110], KAATZER[111], H. STARK[112], SPENGLER[120], BECK[113], BUSSENIUS & COSSMANN[114] hat sich dieses neue Tuberkulin bei Lungen- und Kehlkopftuberkulose gut bewährt. DAURIAC[115] giebt auch günstige Resultate bei chirurgischer Tuberkulose, DOUTRELEPONT[116], VAN HOORN[117], RAW & ABRAHAM[118] bei Lupus an. Dagegen äußern sich ungünstig B. HUBER[119] und BURCKHARDT[121]. REINHOLD[122], FREYMUTH[123], STEMPEL[124] u. a. ließen den Wert des TR noch unentschieden.

Zu dem Misstrauen, unter dem dieses Mittel zu leiden hat, trugen viel die anfänglichen berechtigten Klagen über dessen Ungleichmäßigkeit und Verunreinigung durch entwicklungsfähige Staphylokokken, Pneumokokken und sogar virulente T.-B. bei (NENCKI[125], SCHRÖDER[126], HUBER[127], THELLUNG, VAN NIESSEN) — offenbare grobe Versehen der Fabrik.

Andere Tuberkuline. In neuerer Zeit hat KOCH[128] auf das Zerlegen der aufgeschlossenen T.-B. in zwei Teile, TO und TR, wieder verzichtet und hält die ungetrennte Benutzung der Kulturmasse auf Grund seiner Agglutinationsuntersuchungen für besser. Er hat daher unter dem Namen »Neutuberkulin Koch (Bazillenemulsion)« noch ein weiteres Präparat herstellen lassen; dasselbe besteht in einer Aufschwemmung pulverisierter T.-B. (wie sie auch zur Agglutinationsprüfung verwendet wurde, s. unten) in Wasser mit Zusatz gleicher Teile Glycerin. Die Aufschwemmung, 1 : 100, wird nach einigen Tagen von den gröberen, nicht mehr suspendierten Teilen abgegossen und konserviert. 1 ccm des Präparates enthält 5 mg der pulverisierten T.-B. (zu beziehen von den Höchster Farbwerken).

KOCH richtet sich bei der Behandlung mit diesem Mittel hauptsächlich nach dem Verhalten des Agglutinationsvermögens, bei dessen Erhöhung er bis zu Dosen von 30 mg steigt und auch vor kräftigen Reaktionen nicht zurückschreckt.

Nachdem es E. BUCHNER gelungen, Zellsaft niederer Pilze, besonders Hefezellen, durch mechanische Zerreibung zu gewinnen, wandten H. BUCHNER[129] und HAHN[130] das gleiche Verfahren auf den T.-B. an.

Junge Kulturen von T.-B. wurden abfiltriert, dann mit Quarzsand und Kieselgur gewaschen, feucht zerrieben und die Masse bei 400—500 Atmosphären ausgepresst. Das resultierende Produkt Tuberkuloplasmin ist eine klare, bernsteingelbe Flüssigkeit, die mittelst Kieselgur keimfrei filtriert und mit 20 % Glycerinzusatz und 5 % Kochsalz konserviert wird. Sie verhält sich wie eine Fermentlösung.

HAHN (l. c.) stellte damit Heilungsversuche an. Meerschweinchen wurden 2 Wochen nach der tuberkulösen Infektion mit kleinen allmählich steigenden Dosen von Tuberkuloplasmin behandelt, und dies monatelang fortgesetzt. Von 17 behandelten Meerschweinschen war bei 5 die Behandlung erfolglos, 4 zeigten etwas geringere Erkrankung als die Kontrolltiere, 2 durch starke Bindegewebsbildung um die Tuberkel angedeutete Heilungstendenz, 5 blieben sehr lange am Leben (?). Von Versuchen an Menschen ist, außer dass die Unschädlichkeit betont wird, nichts Näheres berichtet.

LANDMANN[131] suchte durch fraktionierte Extraktion entfetteter und zerkleinerter T.-B. bei schrittweise steigender Temperatur von 40 bis 100° alle spezifisch wirksamen Bestandteile möglichst unverändert zu gewinnen. Alle Fraktionen mit der Kulturflüssigkeit vereinigt und bei 37° im Vacuum eingeengt, ergaben sein »Tuberkulol« (trocken hergestellt von MERCK, Darmstadt).

Die mit Tuberkulol vorbehandelten Meerschweinchen zeigten sich nach LANDMANN der späteren Infektion mit T.-B. gegenüber refraktär, wie auch die 8 Tage nach der T.-Infektion eingeleitete Tuberkulolbehandlung die Tuberkulose nicht zur Entwicklung kommen ließ. Durch längere, 6 bis 12 Monate fortgesetzte Behandlung giebt LANDMANN an, auch bei nicht zu weit vorgeschrittenen Phthisikern eine gewisse Immunität erreicht zu haben.

Wertbestimmung. Von hohem Werte für diese Untersuchungen ist die Gleichmäßigkeit der Giftpräparate oder wenigstens die Möglichkeit, ihren Wert genau zu bestimmen. Bekanntlich üben die Herkunft und Beschaffenheit der Kultur, der Nährboden, die sonstigen Wachstumsbedingungen, die Dauer der saprophytischen Züchtung und anderes einen großen Einfluss auf die Menge und Stärke der erzeugten Gifte aus, die auch durch längere Aufbewahrung in ihrer Wirksamkeit leiden. Ausgehend von der außerordentlich gesteigerten Empfindlichkeit tuberkulöser Meerschweinchen gegen tuberkulöse Präparate wird die Wertigkeit eines solchen nach KOCH durch Feststellung derjenigen kleinsten Dosis bestimmt, die bei Meerschweinchen von bestimmtem Gewicht ca. 4 Wochen nach der tuberkulösen Infektion innerhalb etwa 30 Stunden den sicheren Tod herbeiführt.

Als empfindlichere und gleichmäßigere Reaktion schlug v. LINGELSHEIM[132] intrakranielle Einspritzung an gesunden Meerschweinchen vor, die in der That nur den 180. Teil der Dosis beansprucht, als subkutane und intraperitoneale Injektion. Nach NEUFELD[134] entfalten jedoch auch relativ indifferente Substanzen, auf diesem Wege eingeführt, eine anscheinend hohe Giftigkeit.

v. BEHRING[135] berechnet die Wertigkeit nach der Anzahl von Grammen gesunder Meerschweinchen, welche 1 g Substanz gerade noch sicher zu töten imstande ist. 1 ccm = 1000 M. bedeutet, dass 1 g Gift 1000 g Gewicht Meerschweinchen tötet. Der Wert der auf verschiedene Weise gewonnenen Tuberkeltoxine ist sehr verschieden. So enthält nach v. BEHRING 1 g der glycerinbefreiten und im Exsiccator getrockneten T.-B. ca. 1000 bis 1250 M. in Form eines akut tödlichen Giftes, während das aus dem alten Tuberkulin Koch mit Alkohol gefällte Tuberkulosegift ca. 250 M. enthält. Ein aus der Kulturflüssigkeit nach der Dialyse mit Alkohol gefälltes Tuberkulosegift enthält ca. 750 M., ein durch Extraktion der T.-B. bei 150° unter Luftabschluss hergestelltes Gift (TD) ca. 1250 M., ein aus TD (dem vorigen) durch Isolierungs- und Konzentrationsversuche gewonnenes, hochwirksames Tuberkulosegift (TDr) ca. 12500 M.

Passive Immunisierung.

Die Erfahrung, dass einzelne Tierarten gegen gewisse Infektionskrankheiten sich refraktär verhalten und dass die Ursache dieser Immunität im Blute liege, führte auch bezüglich der Tuberkulose zu dem Versuche, diese Immunität mit dem Serum immuner Tiere zu übertragen.

Zuerst verwendete man das Blut gesunder, für immun gehaltener Tiere. HÉRICOURT & RICHET[136] spritzten Serum von Hunden, ihrer Ansicht nach für Tuberkulose wenig empfänglichen Tieren, Kaninchen ein und fanden, dass diese einer Infektion mit Tuberkelkulturen länger und besser widerstanden als die Kontrolltiere. In weiteren Versuchen fanden sie, dass die Injektion von Hundeblut auch den Verlauf der Kaninchentuberkulose merkbar aufhalte.

Die gleiche Eigenschaft schrieben BERTIN & PICQ[137] auch dem Ziegenblut zu, das sie auf tuberkulöse Kaninchen transfundierten. Auch ein Versuch an einem Phthisiker, dem sie subkutan 12—15 g Ziegenblut einspritzten, hatte angeblich alsbaldige Besserung seines Allgemeinbefindens zur Folge. Aehnliche Erfahrungen teilt BARADAT[138] mit.

Bald darauf berichtete auch HÉRICOURT, LANGLOIS & ST. HILAIRE[139] über 4 Phthisiker, bei denen sie durch subkutane Injektion von Hundeserum (»Hämokynotherapie«) in Dosen von 1—2—4 ccm, mehrmals wiederholt (20mal), erhebliche Besserung, zum Teil sogar schon nach 8 Tagen (!) erzielt haben wollten. Demgegenüber konstatiert BOUCHARD sogar eine ungünstige Einwirkung von Ziegenblut auf mit menschlicher Tuberkulose geimpfte Meerschweinchen.

Erwähnt seien hier noch die von HÉRICOURT & RICHET[140] behaupteten günstigen Heilungsresultate, welche sie bei mit Tuberkulose infizierten Tieren durch Fütterung mit rohem Fleisch erhielten. Sie schreiben dies gewissen fermentartigen Körpern zu, die sonst durch das Kochen zerstört werden, und ersehen in dem Vorgang eine Art Immunisierung (Zomotherapie).

Die Versuche mit dem Serum wenig empfänglicher Tiere führten nicht zu ermutigenden Resultaten, und so ging man mit der wachsenden Erkenntnis von dem Wesen der Antitoxinbildung dazu über, Serum tuberkulöser oder künstlich aktiv immunisierter Tiere therapeutisch zu verwenden.

HÉRICOURT & RICHET[142] verimpften Serum eines 5 Wochen vorher mit virulentem T.-B. (Vogeltuberkulose?) infizierten Hundes an Kaninchen. Diese, 8 Tage später intravenös infiziert, zeigten sich an Gewicht und Lebensdauer den Kontrolltieren überlegen.

Dagegen fand DAREMBERG[141] wieder, dass Serum von Hunden, die mit menschlicher Tuberkulose infiziert wurden, bei Kaninchen eine nachfolgende Infektion ungünstig beeinflusste.

Nach dem Verfahren von HÉRICOURT & RICHET hat unter zahlreichen Verlusten BABES zwei (resp. einen) Hund erhalten, der der Impfung mit menschlicher Tuberkulose widerstand. Serum von Hunden, welche intravenöse Injektion von 1—5 g menschlicher T.-B. und hohe Tuberkulindosen vertrugen, erwies bei Hunden und zum Teil bei Kaninchen eine gewisse Schutzkraft gegen Tuberkulose und in größeren Dosen günstige Einwirkung auf Phthise und Lupus.

Nach BABES & PROCA[143] verhindert solches Serum mit Tuberkulin vermischt bei Phthisikern die Reaktion, macht einen sonst guten Nährboden

ungeeignet für T.-B.-Kulturen und verringert bei längerem Kontakt (14 bis 20 Tage) die Virulenz von T.-B. für Meerschweinchen. Das antituberkulöse Serum soll also sowohl bactericide als antitoxische Eigenschaften besitzen.

AUCLAIR[144] konnte mit menschlichen T.-B. bei Hühnern keine Bildung antitoxischer und bakterizider Stoffe hervorrufen.

PATERSON[145] wandte Serum von Hühnern, die mit großen Mengen abgetöteter Geflügeltuberkulose geimpft waren, an, um Kaninchen und Meerschweinchen zu immunisieren. Nach späterer Infektion mit virulenten Säugetiertuberkelbazillen trat angeblich keine oder nur rasch abheilende Erkrankung auf. Sich selbst hat er gleichfalls das Serum immuner Hühner injiziert, mit dem Effekte einer 6 Wochen dauernden Schwellung der nächsten Lymphdrüsen.

Zur Herstellung eines antitoxischen und antibazillären Serums präparierte NIEMANN[146] junge Ziegen mit selbstbereitetem Tuberkulin, dann, um die mit höheren Tuberkulindosen verknüpfte Glycerinvergiftung zu vermeiden, mit einem aus dem Alkoholniederschlag des Tuberkulins gewonnenen Präparate in steigenden Dosen*).

In diesem Stadium hatte das Serum der Ziegen die toxischen Eigenschaften des Tuberkulins und tötete (2—4 ccm) tuberkulöse Meerschweinchen. Um auch die anderen Stoffwechselprodukte der T.-B. zuzuführen, erhielten die Ziegen noch unfiltrierte T.-B.-Kulturen in steigender Dosis.

Das Serum soll dann antitoxische Eigenschaften haben — geprüft durch gleichzeitige Einspritzung mit Tuberkulin auf tuberkulöse Meerschweinchen und Menschen — und heilt angeblich (nicht zu lange vorher infizierte) Meerschweinchen.

Einen anderen Weg schlug MAXUTOW[147] ein. Er suchte die Toxine aus den erkrankten Organen zu gewinnen. Die größte Toxizität glaubte er in den Perlknoten tuberkulöser Rinder gefunden zu haben.

Jüngere Perlknoten werden zerkleinert und in 1 % Karbolsäure, destilliertem Wasser, wässriger Lösung von Alkohol und Glycerin extrahiert. Hierauf wird die gelbliche Flüssigkeit samt dem ausgepressten Saft filtriert.

Zuerst wurden Meerschweinchen in immer steigenden Dosen während 4 Monaten immunisiert und vertrugen dann intraperitoneale Impfung von T.-B. in Perlknoten, ohne dass die parenchymatösen Organe tuberkulös wurden (7 Wochen).

Um Heilserum zu gewinnen wurden Ziegen mit Dosen von 20 steigend bis 250 ccm während $1^1/_2$ Jahren immunisiert. Ihr Serum soll dann bei mit Perlsucht geimpften Meerschweinchen mit manifester Krankheitserscheinung die Krankheit zum Stillstand resp. Rückgang (Bindegewebsbildung) gebracht haben, die Injektion selbst war von lokaler Reaktion der erkrankten Partieen begleitet. MAXUTOW schreibt seinem Serum die spezifische Fähigkeit zu, das tuberkulöse Gewebe zu beeinflussen, lässt aber die Fähigkeit, die Heilung herbeizuführen, noch in der Schwebe.

Maraglianos Serum. Von allen therapeutischen Serumpräparaten hat bisher die weiteste Verbreitung das von MARAGLIANO[138, 139] angegebene gefunden. Ohne zunächst von der praktischen Verwertbarkeit zu sprechen, erscheint es uns wissenschaftlich am besten fundiert. MARAGLIANO ging von der Ansicht aus, dass das Tuberkelgift kein einheitliches sei, und suchte es in seine Komponenten zu zerlegen.

In der Kulturflüssigkeit fand er ein Toxalbumin, das durch Erhitzen auf 100° zerstört wird und bei gesunden und tuberkulösen Tieren

*) 3—4 mg töten tuberkulöse Meerschweinchen 4 Wochen nach der Infektion in 8—15 Stunden.

Hypothermie und Schweiß, in letaler Dosis Kollaps hervorruft. (Im alten Tuberkulin ist dieses Gift durch die Erhitzung zerstört, im T.-R. durch die ausschließliche Verwendung der Bazillenleiber ausgeschaltet.)

Er scheidet das Toxalbumin von den Toxoproteïnen durch Filtration durch Chartinpapier und Chamberlandfilter. Das gewonnene Toxin wird der größeren Haltbarkeit wegen, durch ein kompliziertes Verfahren mit Alkohol gefällt. Diese »tossina precipitata« ist nur zu 40 % in Wasser löslich, die übrigen 60 % bleiben suspendiert und sind ungiftig. (MARAGLIANO[149], BEZANÇON & GOUGET[150], BRONSTEIN & FRENKEL[151].)

Ferner stellt MARAGLIANO einen wässrigen Auszug aus den Bazillenleibern dar, die »Proteina aquosa«.

In voller Entwicklung befindliche T.-B.-Kulturen werden filtriert, und die zurückbleibenden Bazillen in destilliertem Wasser aufgeschwemmt und 48 Stunden im Wasserbad bei 90—95° digeriert. Die Flüssigkeit wird sodann auf $^1/_{10}$ eingeengt, filtriert und durch 5 % Glycerin konserviert.

Nach einem modifizierten, von BRONSTEIN & FRENKEL beschriebenen Verfahren werden die Bazillen vor der Extraktion getrocknet und zerrieben, und das Extrakt mit Alkohol gefällt.

Dieses wässrige Extrakt hat nach MARAGLIANO dieselbe Wirkung auf Tier und Mensch wie das Glycerinextrakt, verdient aber bei größeren Dosen vor diesem den Vorzug wegen des geringeren Glyceringehaltes und der vollkommeneren Extraktion.

Außer diesen beiden Giften stellte MARAGLIANO noch eine Anzahl anderer her: »krystallisiertes Tuberkulin«, »Bacilli digrassati« u. s. w., die jedoch nicht zur Immunisierung verwendet werden.

Das Immunserum wird nach MARAGLIANO gewonnen, indem man Pferde mit Gemisch von »Toxalbumin« und wässrigem Tuberkulin (1:3) in steigenden Dosen von 5—50 g subkutan impft. Auftreten lokaler und febriler Reaktion ist nicht nötig. Die Immunisierung dauert 4—6 Monate; dann entnimmt man 3 Liter Blut, dessen Serum vor der Verwendung auf seine antitoxische Wirkung geprüft wird.

Das Serum besitzt nach MARAGLIANO zunächst die Fähigkeit, das Tuberkulin in tödlichen Dosen beim gesunden und kranken Meerschweinchen zu neutralisieren. Beim Menschen hebt es die Reaktion gleichzeitig eingeführter pyrogener Tuberkulindosen auf.

Es soll auch bei Gesunden und nicht zu vorgeschrittenen Tuberkulösen die selbstthätige Bildung neuer Schutzkörper hervorrufen. In vitro werden T.-B. im antitoxischen Serum (20 Tage bei 37° gehalten) unschädlich für Meerschweinchen und Kaninchen.

Bei kürzerem Kontakt tritt diese Wirkung nicht ein. (MAFFUCCI & DI VESTEA[155].) Im Körper ist eine direkte Hemmung der Vermehrung der Bazillen nicht nachgewiesen.

Von den mit Serum behandelten, vorher und später infizierten Meerschweinchen geht immer ein gewisser Prozentsatz zu Grunde, die anderen lassen günstige Einwirkung erkennen.

Zur therapeutischen Anwendung beim Menschen giebt man jeden 2. Tag 1 ccm Serum mindestens $1^1/_2$ Monate lang. Das Serum wurde namentlich in Italien vielfach zu therapeutischen Zwecken angewandt, wo zahlreiche Autoren über gleichgünstige Resultate wie MARAGLIANO berichten. In Deutschland und Frankreich verhält man sich zurückhaltend, zum Teil ablehnend. (BUSSENIUS & HAGER[153], ULRICH[154] u. a.)

Die Litteratur über MARAGLIANOS Serum umfasste schon vor Jahren über 200 Publikationen.

Nach MIRCOLIS[155] Bericht auf dem Neapeler Tuberkulosekongress wurden unter 2897 Fällen

an 250 P.	mit begrenzt. fieberl. Tub.	95	geh.,	110	geb.,	39	in statu quo.	15	verschl.
» 932 »	» fiebernder Tub.	168	»	511	»	163	stationär.	96	»
» 655 »	entw. Bronch. pneum. ohne Mischinf.	192	»	301	»	—	»	—	»
» 332 »	Mischinfektion	31	»	142	»	98	»	61	»
» 712 »	Bronch. pneum. m. Kavern.	—	»	281	»	141	»	290	»

Gegenüber diesen wechselnden Erfolgen sprechen MAFFUCCI & DI VESTEA[156] auf Grund sehr sorgfältiger und ausgedehnter Untersuchungen dem Blutserum tuberkulinisierter Tiere, Schafe und Kälber, ein bakteri-cides und ein antitoxisches Vermögen sowie eine prophylaktische und therapeutische Wirkung auf die experimentelle Tuberkulose der Meerschweinchen, Hunde und Kaninchen ab. Lediglich eine längere Dauer der experimentellen Tuberkulose und eine gewisse Tendenz zur Narbenbildung (narbenartige Verkleinerung der Lymphdrüsen) haben sie in solchen Fällen beobachtet und halten die Anwendung dieser antituberkulösen Serumtherapie beim Menschen für nicht gerechtfertigt.

Eine Wirkung antituberkulösen Serums auf die Bazillen in vitro leugnen MAFFUCCI & DI VESTEA ebenso wie F. ARLOING[157].

Streng genommen nicht hierher gehörig ist die von HIRSCHFELDER[158] ersonnene Methode, Tuberkulin durch Oxydation virulenter Bazillen mit H_2O_2 im Dampftopf in Antitoxin überzuführen: »Oxytuberkulin«. Bei Mischinfektion verwendet er daneben ein 2. Präparat, das er durch Oxydation einer Kultur aus einem Sputum mit Mischinfektion erhält: »Oxysepsin«. Von beiden sah er »frappante Resultate«. (Vergl. GUINARD[211].)

DE SCHWEINITZ & DORSET[159] immunisieren Rinder und Pferde teils mit Tuberkulin in großen Dosen (höchste Dosis 1½ Liter), teils mit abgeschwächten Kulturen. Letztere machten anfangs Abszesse, später nicht mehr.

Das Serum dieser Tiere verhindert die Tuberkulinreaktion und rettet Meerschweinchen vor der tödlichen Dosis Tuberkulin; der Verlauf der Meerschweinchentuberkulose wird verzögert, in anderen Fällen tritt Heilung und Immunisierung ein. Ueber die Anwendung beim Menschen berichten LOOMIS[160], TRUDEAU[161], TRUDEAU & BALDWIN[162], STUBBERT[163].

CRANDALL stellte ein Pferdeserum durch Behandlung mit Alttuberkulin her (LEMEN[164]); ein anderes PAQUIN[165].

FISCH[166] immunisierte Pferde durch Injektionen von KOCHS TR und prüfte ihr Serum an Affen und Meerschweinchen. Tiere, die 1 Monat mit Serum behandelt sind, widerstehen tödlichen Dosen von Virus. Mischung von Serum mit der tödlichen Menge Virus ist unschädlich, während die Kontrolltiere alle starben, ein Beweis keimtötender Kraft; ebenso bei gleichzeitiger Infektion an verschiedenen Stellen. Infizierte Affen mit zweifelloser Tuberkulose wurden stets geheilt, wenn die Infektion nicht zu progress war. Nichtbehandelte starben an Tuberkulose. FISCHS Serum wurde in Amerika vielfach auch am Menschen angewandt (HOLMES[167], FREUDENTHAL[168]).

NEUFELD[169] konnte Ziegen, Esel und Kälber durch intravenöse Injektion lebender menschlicher T.-B.-Kulturen gegen die letale Dosis Perlsuchtvirus immunisieren, nicht aber mit abgetöteten. Lebende T.-B.

entfalten eine toxische Allgemeinwirkung (die abgetöteten Kulturen nicht in dem Maße eigen), die jedoch nur vorbehandelte Tiere betrifft; daher ist der Immunisierung durch lebende Kulturen eine Grenze gezogen.

v. Behrings Methode[170, 171, 176a] der Immunisierung des Menschen ist eine im wesentlichen prophylaktische.

Er geht von der Erfahrung aus, dass die im Serum hochimmunisierter Rinder enthaltenen Schutzstoffe in die Milch übergehen. Mit dieser Milch hofft er auf dem Digestionswege Kinder gegen spätere Infektion zu schützen. Diese Methode beruht auf v. BEHRINGS Auffassung, dass der Grund für die spätere Tuberkulose, auch für die Lungenschwindsucht, bereits durch Milchinfektion im frühesten Kindesalter gelegt wird.

Wenn auch diese Auffassung absolut haltlos ist und allen Thatsachen widerspricht, so läge doch unbestreitbar etwas Rationelles in dem Gedanken, Kindern eine tuberkelfreie und an Schutzstoffen reiche Milch zuzuführen. Den Gedanken, mit der Milch hochgradig immunisierter Kühe die Kinder tuberkulöser Eltern prophylaktisch zu ernähren, hatte bereits 1893 BABES[162] ausgesprochen; auch MARAGLIANO hatte auf dem Digestionswege an Tieren und Menschen Immunität erzeugen und in der Milch immunisierter Kühe Schutzstoffe, wenn auch in geringerer Menge nachweisen können, und die praktischen Konsequenzen gezogen.

Zur Immunisierung der Rinder suchte v. BEHRING zunächst nach einem hochwirksamen Tuberkulosegift und hat dieses mit seinen Mitarbeitern v. LINGELSHEIM und RUPPEL dargestellt.

Die durch Sodalösung vom Mucin, durch Alkohol, Chloroform, Schwefelkohlenstoff von Fett befreiten Bazillen werden energisch zerkleinert und mit Glycerinwasser bei 150° unter Luftabschluss extrahiert.

Durch weitere Behandlung lässt sich ein konzentriertes Tuberkelgift isolieren, das 10—20mal wirksamer ist als die entfetteten Bazillen.

Mit Hilfe des starken Giftes gelang es ihm auch, ein hochwertiges Pferdeserum zu beschaffen, doch zeigte es sich, dass tuberkulöse Menschen Pferde- und Rinderserum schlecht vertrugen. — Auf tuberkulöse Rinder wirkte das Serum heilend.

Nach v. BEHRING[171] gewinnen übrigens T.-B. vom Menschen, die für Rinder keine Virulenz zeigen, dieselbe in hohem Maße durch Ziegenpassage (von KOSSEL und WEBER nicht bestätigt), was er sich bei anderen Immunisierungsversuchen zu nutze machte. Weitere Immunisierungsversuche an Rindern mit schwach virulenten Rinderbazillen hatten zwar Schutz gegen nachfolgende schwerste Infektion zur Folge, erwiesen sich aber, inaktiver zurückbleibender Herderkrankungen wegen, praktisch nicht brauchbar.

Jetzt immunisiert v. BEHRING mit getrockneten, lebenden, menschlichen T.-B., die in Röhrchen zu 5 und 20 Immunitätseinheiten 30 Tage haltbar sind.*)

Nicht jede Kultur vom Menschen ist geeignet, es muss daher jede vorher am Rinde geprüft werden. 1 I. E. entspricht 0,004 g trockener Bazillen.

Der Inhalt eines Röhrchens (von 20 I. E.) wird trocken verrieben und in 40 ccm Kochsalzlösung verteilt. Geimpft werden nur 3 Wochen bis 4 Monate alte Kälber, ältere Tiere, bis 2 Jahre, nur wenn sie auf Tuberkulin nicht

---

*) Zu beziehen von Dr. SIEBERT & Dr. ZIEGENBEIN, Marburg. Preis für 5 I. E. 2 Mark, für 20 I. E. 5 Mark.

reagierten. Für die Erstimpfung wird 1 I. E. (2 ccm der Emulsion), für die zweite, längere Zeit später vorgenommene, 5 I.-E. in die linke Vena jugularis injiziert.

Die Impfung mit menschlichen T.-B. schützt gegen künstliche und natürliche Infektion, mit menschlicher, Rinder- und Vogeltuberkulose (ROEMER[173]).

Günstige Erfahrungen mit diesem Verfahren sind bereits von THOMASSEN[174], u. a. (ROEMER l. c.) gewonnen worden.

Ueber anderweitige Immunisierungs-Versuche an Rindern durch Tuberkulin und Reinkulturen menschlicher T.-B. berichten PEARSON, LEONARD & GILLILAND[175].

MARMOREK[176] erklärt die Tuberkulinreaktion dadurch, dass die T.-B. durch das Tuberkulin angeregt, ein Gift erzeugen, als dessen Wirkung das Fieber u. s. w. anzusehen sei; vornehmlich seien es die jungen Bazillen, von denen die Giftbildung ausgehe.

Zur Darstellung dieses Gifts züchtet er junge »Primitivbazillen«, auf einem Gemisch aus leukotoxischem Kalbsserum und Glycerin-Leberbouillon. Aus dieser Kultur erhält er ein Gift, mit dem er Versuchstiere vor Tuberkulose geschützt zu haben angiebt. Mit dem Filtrate versuchte er bei Pferden antitoxisches Serum zu erzeugen, was er in 8 Monaten erreichte.

Eine Schutzkraft entwickelte dieses Serum bei Kaninchen, weniger bei Meerschweinchen. Auch beim Menschen giebt er an, mit Ausnahme der vorgeschrittenen Fälle von Lungentuberkulose und der Meningitis günstige Resultate erreicht zu haben, namentlich auch bei chirurgischer Tuberkulose. Mitteilung der Einzelheiten über seine Toxingewinnung hat MARMOREK sich noch vorbehalten. Bestätigung der Erfolge fehlt noch durchaus.

Ueberschauen wir die bis jetzt mit verschiedenen Immunisierungsversuchen erzielten Resultate, so geht daraus zweifellos hervor, dass wir eine Anzahl von Stoffen besitzen, welche als Repräsentanten des spezifischen Tuberkulosegiftes angesehen werden dürfen. Es gelingt auch, durch Einverleibung dieser verschiedenen aus T.-B. gewonnenen Stoffe den Organismus gegen die weitere Zufuhr der Tuberkulosegifte unempfindlich zu machen, ihm sogar gegen die Impfung mit virulenten T.-B. wenigstens für eine Zeit eine größere Widerstandsfähigkeit zu verleihen.

Bisher scheint es noch keiner Methode gelungen zu sein, eine auch für den Menschen applikable, zuverlässige, aktive Immunisierung zu erzielen. Wenn einige immunisierte Tiere länger lebten als die nichtimmunisierten Testtiere, wenn sie beim Tode geringere tuberkulöse Veränderungen zeigten als jene, oder wenn sie gar nur an Gewicht etwas zunahmen, während die Testtiere abnahmen, so sind das immerhin interessante Fingerzeige über die Möglichkeit einer Einwirkung, aber es bilden dies noch keine brauchbaren Resultate, um daraufhin eine Immunisierung beim Menschen zu gründen. Zumal sind diese relativ günstigen Ausgänge der Experimente nicht einmal die Regel; ferner kommt dazu, dass die Tiere meist in einer Weise mit Toxinen überladen werden müssen, dass ein gleiches Vorgehen beim Menschen, auf dessen Gewicht berechnet, ihn der Gefahr anderweitiger sicherer Störungen, Paraplegieen, parenchymatöser Nierenentzündung u. s. w. aussetzen würde. Nicht selten sehen wir die immunisierten Tiere, wenn sie wirklich von Tuberkulose verschont blieben, bald an derartigen

Krankheiten oder sonstigen Folgen chronischer Vergiftung zu Grunde gehen.

Ob mit dem v. BEHRINGschen Verfahren Rinder zuverlässig und ohne Schaden immunisiert werden können, muss erst noch durch weitere Erfahrungen festgestellt werden, wenn auch die bisherigen Beobachtungen günstig lauten.

Für die Heilung einer bereits bestehenden Tuberkulose beim Menschen erschwert namentlich die häufige Mischinfektion jeden Eingriff. Für leichte, incipiente Fälle hat das KOCHsche Tuberkulin zweifellos schon manches Gute gestiftet, und es soll auch anderen ähnlichen Präparaten eine Wirksamkeit in dieser Richtung nicht ganz abgesprochen werden; aber die Beurteilung des wirklichen Erfolges ist bei der sich monatelang hinziehenden Behandlung und angesichts der unzweifelhaften Erfolge, welche die damit in der Regel verbundene hygienische und diätetische Behandlung auch für sich allein ergiebt, außerordentlich schwierig.

Auf dem Umwege durch die passive Immunisierung, die Serumtherapie, wird ja manchen Uebelständen und Gefahren vorgebeugt werden, aber wir besitzen heute noch kein so hochwertiges Tuberkulose-Antitoxin wie z. B. bei der Diphtherie, um annähernd mit gleicher Sicherheit wie bei dieser auf eine Neutralisation der Tuberkeltoxine rechnen zu können.

Litteratur.

[1] HÉRICOURT & RICHET, Ét. tub. Verneuil III. 1892 (cit. b. STRAUS). — [2] STRAUS, La tub. et son bac., 1895. — [3] PHISALIX, Soc. Biol., 1900, p. 776. — [4] PRETTNER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27. — [5] GEBHARD, Virch. Arch., Bd. 119, 1890. — [6] DAREMBERG, Bull. de l'acad. méd., t. 32. — [7] WYSSOKOWITSCH, X. int. Congr., 1890. — [8] v. BEHRING, Deutsche med. Woch., 1898, S. 69. — [9] MARFAN, Arch. gén. de méd., 1896, t. 1, p. 423. — [10] CHARRIN, Rev. mens. de méd., juin 1885. — [11] ARLOING, Leç. s. la tub., 1892, p. 236. — [12] GRAMMATSCHIKOFF, Baumg. Arb., Bd. 1, S. 345. — [13] CZAPLEWSKI & ROLOFF, ebd., Bd. 2, S. 1 (1894); Berl. klin. Woch. (1892), Nr. 29. — [14] STRAUS, l. c., S. 785ff. — [15] DAREMBERG, Bull. de l'acad. de méd., 1889, p. 391. — [16] GEBHARD, Virch. Arch., Bd. 119, S. 127. — [17] WYSSOKOWITSCH, X. int. med. Congr., 1890, Bd. 2, 3, S. 171. — [18] STRAUS, l. c., p. 792. — [19] GRANCHER & LEDOUX-LEBARD, Arch. de méd. exp. et d'anat. path., 1891, p. 148. — [20] HÉRICOURT & RICHET, Ét. tub. Verneuil, 1892, t. 3. — [21] STRAUS, l. c., p. 797 f. — [22] GRANCHER & HIP. MARTIN, Bull. acad. méd., 1890, p. 777. — Dies., Note sur la vaccination antitub. Congrès pour l'étude de la tub. Paris 1891, p. 18. — Dies., Revue de la tub., 1893, p. 289. — [23] BABES, Congrès pour l'étude de la tub., 1893. — [24] COURMONT & DOR, ibid., 1891, p. 651. — [25] HÉRICOURT & RICHET, Étud. exp. et clin. sur la tub., 1892, p. 365. — [26] PATERSON, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 115. — [27] PÉRON, Soc. Biol., t. 97, p. 421. — [28] E. LEVY, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903, Nr. 9, S. 701—3. — [29] ARONSON, Berl. klin. Woch., 1896, S. 130; 1898, S. 484. — [30] KOCH, Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 46; 1891, Nr. 3 u. 43. — [31] BANG, Deutsche Ztschr. f. Tiermed., Bd. 22, 1895/96, H. 1. — [32] VOGEL, D. Kampf geg. d. Tub. d. Rindviehs. Fischer, Jena 1897. — [33] EBER, Tuberkulinprobe u. Tub.-Bekämpfung beim Rinde. Berlin 1898. — [33a] State board of life Stock commissioners of Illinois. Med. news. 1900, vol. 77, p. 29. — [34] BECK, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 9, S. 137; Centralbl. f. inn. Med., 1899, S. 893; Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 564. — [35] FRANCE, Tub. Congr. London, cit. b. KOCH, Deutsche med. Woch., 1901, S. 852. — [36] BANDELIER, Deutsche med. Woch., 1898, S. 798, 813. — [36a] Ders., ebd., 1902, Nr. 20, S. 357; Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 167; Centralbl. f. inn. Med., 1902, S. 832. — [37] FREYMUTH, Münch. med. Woch., 1903, S. 801. — [38] A. FRÄNKEL, Ztschr. f. Tub. u.s.w., 1900, S. 291. — [39] FISCHER, Correspbl. f. Schw. Aerzte, 33. Jahrg., Nr. 19; Münch. med. Woch., 1903, Bd. 2, S. 1838. — [40] C. HAMMER, Beitr. z. Klin. d. Tub., 1903, Bd. 1, S. 325; Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, S. 684. — [41] L. MAZZOTTI, Clin. med. italiana, 1901, Nr. 9; Centralbl. f. inn. Med., 1902, p. 319. — [42] BAERI, Nuova rivista clin.-terap., 1901, Nr. 6; Münch. med. Woch., 1901, Nr. 48, S. 1941. — [43] TH.

DOMBROWSKY, Wratsch, Nr. 1, 1901; Ztschr. f. Tub., Bd. 2, S. 469. — [44] J. DENYS, Berl. Tub.-Congr., S. 696. — Ders., Presse méd. belge, 1902, Nr. 27. — Ders., Bull. de l'acad. de méd. de Belgique, 1902, Nr. 7, p. 449—502; Ztschr. f. Tub., Bd. 4, S. 237. — [45] MOELLER & KAISERLING, Ztschr. f. Tub., Bd. 3, S. 279. — [46] P. F. KRAUSE, Deutsche med. Woch., 1899, S. 340. — [47] GOETSCH, ebd., 1901, Nr. 25, S. 405; Centralbl. f. inn. Med., 1902, S. 144. — [48] PETRUSCHKY, Berl. Tub.-Congr., S. 444. — Ders., Berl. klin. Woch., 1899, S. 1120 u. 1141. — [49] ROEMISCH, Münch. med. Woch., 1902, S. 1913 u. 1970; Ztschr. f. Tub., Bd. 4, H. 3, S. 277; Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 175. — [50] ADLER, Prag. med. Woch., 1903, S. 25, 40; Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, S. 746. — [51] ROSENBERGER, Centralbl. f. inn. Med., 1903, Nr. 19; Münch. med. Woch., 1903, Bd. 1, S. 872. — [52] THORNER, Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 25. — [53] M. THORNER, ebd., 1893, Nr. 37. — [54] SPENGLER, Corrspbl. f. Schw. Aerzte, 1897, S. 604/5; 1898, S. 140. — [55] ARLOING, RODET & COURMONT, Ann. Univ. Lyon, t. 6, p. 81; und ARLOING, Leç. sur la tub., p. 278 ff. — [56] GAMALEÏA, Arch. méd. exp., 1891, p. 262. — [57] BAUMGARTEN, Baumg. Arb., Bd. 2, S. 91, 1894. — Ders., Ueb. d. Einwirk. d. Kochschen Mittels a. d. Impftub. v. Kaninchen. Festschrift Virchow, Bd. 3 (Hirschwald). — Ders., Berl. klin. Woch., 1891, Nr. 19. — [58] E. KLEBS, Wien. med. Woch., 1891, Nr. 15 u. 45. — [59] GRAMATSCHIKOFF, Baumg. Arb., Bd. 1, H. 3, 1892. — [60] CZAPLEWSKI & ROLOFF, ebd., Bd. 2, H. 1, 1893, u. Berl. klin. Woch., 1892, Nr. 29. — [61] DÖNITZ, Deutsche med. Woch., 1891, S. 1289. — [62] PFUHL, Zeitschr. f. Hyg., 1892, S. 241. — [63] KITASATO, ebd., 1892, S. 321. — [64] FRÄNTZEL & RUNKWITZ, Deutsche med. Woch., 1890, S. 1053. — [65] M. JOSEPH, [66] KAPOSI, [67] ARNING, cit. n. STRAUS, l. c., p. 831/32. — [68] GOLDSCHMIDT, Berl. klin. Woch., 1891, Nr. 28. — [69] BABES & KALENDERO, Deutsche med. Woch., 1891, S. 115. — [70] J. NEUMANN, Wien. Klinik, Juni 1891. — [71] STRAUS & TEISSIER, Sem. méd., 1893, p. 364. — [72] HUEPPE & SCHOLL, Berl. klin. Woch., 1891, S. 88 u. 193. — [73] O. HERTWIG, Ueb. d. physiol. Grundlagen d. Tub.-Wirkung. Jena 1891. — [74] BUCHNER, Berl. klin. Woch., 1890, S. 673 u. 1084; Münch. med. Woch., 1890, Nr. 49. — [75] ROEMER, Berl. klin. Woch., 1891, S. 1189. — [76] G. KLEMPERER, Ztschr. f. klin. Med., 1892, Bd. 20, S. 165. — [77] GAMALEÏA, Ann. Pasteur, 1889, p. 542. — [78] METSCHNIKOFF & RUDENKO, ibid., 1891, p. 567. — [79] BUCHNER, Münch. med. Woch., 1891, Nr. 49. — [80] KÜHNE, Ztschr. f. Biol., Bd. 12, 1893, p. 221. — [81] ROSENBACH, Grundl., Aufgab. u. Grenzen d. Therap. Wien u. Leipzig 1891. Deutsche med. Woch., 1891, p. 309. — [82] MATTHES, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1894; Centralbl. f. inn. Med., Bd. 16, 1895. — [83] VIQUERAT, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, S. 293, Orig. — [84] GAMALEÏA, Arch. de méd. exp., 1891. — [85] ARLOING, Journ. méd. vétér., 1891, p. 117, 227. — [86] EBER, Ztschr. f. Tiermed., Bd. 21. — [87] BABES & KALINDERO, Deutsche med. Woch., 1891. — [88] BABES & PROCA, Ztschr. f. Hyg., 1896, Bd. 23. — [90] MATTHES, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1894; Centralbl. f. inn. Med., 1895. — [91] PREISICH & HEIN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902, S. 713. — [92] L. ZUPNIK, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1903, Bd. 76, H. 1—3; Münch. med. Woch., 1903, Bd. 2, S. 1219. — [93] NITTA, Bull. of the college of agricult., Tokio 1902; Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Ref., 1903, S. 110. — [94] E. KLEBS, Münch. med. Woch., 1900, Nr. 49; 1901, Nr. 4 u. 17; Wien. med. Woch., 1891, Nr. 15 u. 45; Centralbl. f. Bakt., Bd. 20, 1896. — [95] JESSEN, Münch. med. Woch., 1902, S. 729; Deutsche med. Woch., 1902, V, S. 202. — [96] C. A. KLEBS, Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, S. 241. — [97] RÖHRIG, Centralbl. f. Krkh. d. Harnorg., 1901, Bd. 12, H. 5. — [98] ELSÄSSER, Med. Woche, 1901, Nr. 44; 1902, Nr. 4. — [99] K. VON RUCK, Ther. Gazette, 1897, Juni, p. 388; 1899; Münch. med. Woch., 1899, S. 533. — [100] SUTHERLAND, Journ. of Tub., Juli 1899. — [101] WILFRED S. HALE, ibid., Juli 1901. — [102] S. v. RUCK, Therap. Gaz., 1902. — [103] KOCH, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 14. — [104] ZIMMERMANN, Ophthalm. Klinik, 1898. — [105] BAUMGARTEN & WALZ, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, Nr. 14. — [106] PETRUSCHKY, Berl. klin. Woch., 1898, S. 259, Orig. — [107] BANDELIER, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 43, 1903, H. 2, S. 315; Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, S. 138. — [108] RAW & HILL, Lancet, 23. Juli 1898. — [109] VAN RHYN, Journ. méd. de Brux., 1898, Nr. 35; Centralbl. f. inn. Med., 1899, S. 545. — [110] BAUDACH, Deutsche med. Woch., 1897, S. 544. — [111] KAATZER, ebd., 1891, Nr. 3; Deutsche Med.-Ztg., 1896, S. 471. — [112] H. STARK, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 17. — [113] BECK, ebd., 1898, Ther. Beil., S. 41. — [114] W. BUSSENIUS & H. COSSMANN, D. Tuberk. T. R. seine Wirk. u. seine Stell. in d. Therap. d. inn. u. äußeren Tub., Berlin 1898. Corrspbl. f. Schw. Aerzte, 1898, S. 500; Petersb. med. Woch., 1898, p. 270. — [115] DAURIAC, Progr. méd., 1897, Nr. 49. — [116] DOUTRELEPONT, Deutsche med. Woch., 1899, Nr. 21. — [117] VAN HOORN, ebd., 1897, Nr. 39; 1898, Nr. 7. — [118] RAW & ABRAHAM, Lancet 1898, 23. Juli. — [119] HUBER, Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 7. — [120] SPENGLER, Deutsche med. Woch., 1897, S. 575. — [121] BURCKHARDT, Berl. klin. Woch., 1898, S. 143. — [122] REINHOLD, Münch. med.

Woch., 1898, S. 681. — [123] FREYMUTH, Ther. Mtsh., 1898, Nr. 6; Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 117. — [124] STEMPEL, Münch. med. Woch., 1897, Nr. 48. — [125] NENCKI, Presse méd., 1897, Nr. 46. — [126] SCHRÖDER, Münch. med. Woch., 1897, S. 797. — [127] HUBER, Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 7. — [128] KOCH, Deutsche med. Woch., 1901, S. 829. — [129] H. BUCHNER, Münch. med. Woch., 1897, 23. März, S. 298. — [130] M. HAHN, ebd., 1897, S. 1344. — [131] LANDMANN, Hyg. Rdsch., 1898; 1900, Nr. 8; Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, S. 870. — [132] v. LINGELSHEIM, Deutsche med. Woch., 1898, S. 583. — [134] E. NEUFELD, ebd., 1899, Nr. 13, S. 103; Centralbl. f. inn. Med., 1899, S. 545. — [135] v. BEHRING, Deutsche med. Woch., 1898, S. 294. — [136] HÉRICOURT & RICHET, C. r. d. biol., 1890, p. 316; 630; Étud. exp. et clin. sur la tub., t. 2, 1890, p. 381; s. auch C. r. d. soc. d. biol., 1891, p. 335. — [137] BERTIN & PICQ, Compt. rend. soc. biol., 1890, p. 719. — [138] BARADAT, Ztschr. f. Tub., Bd. 2, 1901, p. 303, Orig. — [139] HÉRICOURT, LANGLOIS & ST. HILAIRE, Compt. rend. soc. biol., 1891, p. 45. — [140] HÉRICOURT & RICHET, Compt. rend. acad. sc., t. 130, p. 605; Hyg. Rdsch., 1900, p. 1087. — [141] DAREMBERG, Traitement de la phthisie pulmonaire. Paris 1892. — [142] HÉRICOURT & RICHET, Compt. rend. soc. biol., 1890, p. 630. — VERNEUIL, Étud. exp. et clin. sur la tub., 1890, p. 381; 678; 1892, p. 139. — [143] BABES & PROCA, La méd. moderne, 1896. — [144] AUCLAIR, Arch. méd. exp., 1896, t. 8, p. 445. — [145] PATERSON, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 115, 1897. — [146] NIEMANN, Münch. med. Woch., 1897, S. 59. — [147] MAXUTOW, Deutsche Med.-Ztg., 1899, S. 841—853. — [148] MARAGLIANO, Berl. klin. Woch., 1899, S. 1073. — [149] Ders., Soc. Biol., 1897, p. 309. — [150] BEZANÇON & GOUGET, ibid., 1899, p. 521. — [151] FRENKEL & BRONSTEIN, Berl. klin. Woch., 1901, S. 861; Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 481 u. 513; Bd. 33, S. 33. — [152] E. MARAGLIANO, Berl. klin. Woch., 1899, S. 385. — [153] BUSSENIUS & HAGER, Deutsche Aerzte-Ztg., 1896, S. 133. — [154] ULRICH, Ther. M., 1898, Nr. 10. — [155] MIRCOLIS, Tub.-Congr. Neapel 1900. — [156] A. MAFFUCCI & A. DI VESTEA, Rivesta d'Igiene, vol. 12; Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901, S. 383. — [157] F. ARLOING, Compt. rend. soc. biol. 1899, p. 752, 1076. — [158] HIRSCHFELDER, Deutsche med. Woch., 1897, Th. B., Nr. 4. — [159] DE SCHWEINITZ & DORSET, Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, Nr. 8/9. — [160] LOOMIS, New-York mew. news, 1899, Bd. 74, S. 294. — [161] TRUDEAU, Brit. med. Journ., 1898, vol. 2, p. 1849. — [162] TRUDEAU & BALDWIN, Transact. ass. americ. physic., 1898. BALDWIN, Boston med. and surg. journ., 1900. — [163] STUBBERT, New-York med. news, vol. 74, p. 294. — [164] LEMEN, New-York med. journ., 14. V. 1898. — [165] PAQUIN, St. Louis med. et surg. journ., 1895, March. — [166] FISCH, Journ. americ. med. assoc., 30. Oct. 1897. Ref. New-York med. journ., vol. 1, 1898. Journ. amer. med. assoc., 1899, vol. 32, p. 705, 746. — [167] HOLMES, Journ. amer. med. assoc., vol. 33, p. 886, 1899 (Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, S. 521). — [168] FREUDENTHAL, New-York med. news, vol. 74, 1899, p. 193 (Centralbl. f. Bakt., Bd. 28, S. 408). — [169] F. NEUFELD, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 37. — [170] v. BEHRING, ebd., 1898, S. 293. — [171] Ders., Stockholmer Vortrag. Nobelpreis 12. Dez. 1901. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 705.) — Ders., Vortr. im Ver. f. inn. Med., Berlin, Januar 1903. Beitr. z. exp. Ther., H. 5; Ztschr. f. Tierm., Bd. 4, S. 328; Wien. klin. Woch., 1903, S. 337. — [172] BABES, Congr. de tub., 1893. — [173] ROEMER, Beitr. z. exp. Ther., H. 6 u. 7, Marburg 1902—1903. — [174] THOMASSEN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, Ref., S. 176. Rec. de méd. vét., 1903. — [175] PEARSON, LEONARD & GILLILAND, Philad. med. journ., 28. Nov. 1902. — [176] MARMOREK, Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 48. — [176a] v. BEHRING, ebd., 1904, Nr. 4.

Nachtrag.

Allgemeines. [177] BRUSCHETTINI, Rif. med., 1899, p. 442. — [178] DIEUDONNÉ, Immunität, Schutzimpfung u. Serumtherapie. 3. Aufl., Leipzig 1903. — [178a] KOSSEL, WEBER & HEUSS und WEBER & BOFINGER, Tub. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, H. 1, 1904. — [178b] F. F. FRIEDMANN, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 50 u. 1904, Nr. 5. — [178c] MOELLER, Ztschr. f. Tub., Bd. 5, H. 3.

Tuberkulin im allgemeinen. [179] DECHANDT, »Das Tuberkulin«. In.-Diss. Leipzig 1901. — [180] GUINARD, Rev. de la tub., 1902, p. 289; Ztschr. f. Tub., Bd. 4, S. 459. — [181] HERON, Philad. med. journ., 1901, p. 494; Ztschr. f. Tub., Bd. 3, H. 5. — [182] HOEN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 216. — [183] KINGHORN, ebd., Bd. 32, S. 767. — [184] LEHNERT, Deutsche landw. Pr., 1900, S. 308; Centralbl. f. Bakt., Bd. 27. — [185] A. NEISSER, Ther. d. Geg., 1900, S. 22. — [186] PREISICH, Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 712. — [187] TAVEL, Corrspbl. f. Schw. Aerzte, 1897, S. 463 u. 481. — [188] E. WEIGERT, Thèse Lyon, 1902. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 670.)

Tuberkulin zur Diagnose. [189] DINULESCU, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 277. — [190] FARZIER & BIGGS, Ztschr. f. Tub., Bd. 3, H. 1. — [191] GRUNENWALD,

Münch. med. Woch., 1903, S. 1870. — [192] Hammer, ebd., 1903, S. 1094. — [193] Morelle. Presse méd., 1903, p. 800. — [194] Naumann, Reichs-Med.-Anz., 1902, Nr. 9; Berl. klin. Woch., S. 41, L. — [195] Roepke. Tuberculosis, 1902, S. 104. — [196] Rumpf, Ztschr. f. Tub., Bd. 3, H. 4.

Tuberkulintherapie. [197] Brieger. Berl. Tub.-Congr., 1899, S. 370. — [198] Lahrtz. In.-Diss. Greifswald 1898. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 24.) — [199] Münzer, Prag. med. Woch., 1903, S. 145. — [200] de Ponthière. Ann. mal. oreille, 1903, Nr. 8. — [201] Rembold. Ztschr. f. Hyg., Bd. 26, S. 192. — [202] Schiech, Gräfes Arch., Bd. 50, H. 2.

Tuberkulin R. [203] Escherich. Kl.-cas. Beitr., 1897; Prag. med. Woch., 1900, S. 517. — [204] Fabian. In.-Diss. Königsberg 1898. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 24.) — [205] Gavello & Simoni. Gaz. med. Torino, 1898, Nr. 35. — [206] Kernig, Petersb. med. Woch., 1898, S. 53. — [207] Mitulescu. Deutsche med. Woch., 1902, S. 697. — [208] Scheuber. Prag. med. Woch., 1898, S. 37 u. 51.

Serotherapie. [209] Arloing & Gebhardt. Deutsche med. Woch., 1901, Litterat., S. 186. — [210] Guerder. Rev. de méd., Mars 1903; Münch. med. Woch. S. 875. — [211] Guinard. Lyon méd., 1898, p. 357. (Centralbl. f. Bakt., Bd. 24.) (Hirschfelds Oxytuberklin.) — [212] Tavel. Corrspbl. f. Schweizer Aerzte, 1896, S. 150. — [213] Yabé, »Sur l'immunité et la sérothérapie de la tub.« Paris 1902. (Ztschr. f. Tub., Bd. 3, Hf. 2.)

v. Behrings Methode. [214] Miessner. Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 607. — [215] v. Niessen. Klin.-ther. Woch., 1903, S. 706. 746. 775. — [216] C. Weigert. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 41.

Agglutination des Tuberkelbacillus.

Das Bestreben, die bei anderen Krankheiten, besonders dem Typhus, so wertvolle Serumreaktion auch bei der Tuberkulose anzuwenden, stieß hier auf besondere Schwierigkeit, da die T.-B. sich in der Kultur in festen, schwer lösbaren Verbänden finden.

Erst den Bemühungen Arloings[1] 1898 war es gelungen, sogenannte homogene Kulturen von Tuberkelbazillen zu erzeugen, dass heißt das Wachstum derart zu verändern, dass keine festen Verbände entstanden, sondern die Bazillen in der Nährflüssigkeit sich gleichmäßig verteilten und dieselbe trübten.

Diese homogenen Kulturen wurden dann auch nach Arloing & Courmonts Angaben durch das Serum von tuberkulösen Menschen oder von Tieren, die mit Tuberkulin oder abgeschwächten Tuberkelbazillen vorbehandelt waren, agglutiniert, während sie durch das Blut gesunder Menschen in der Regel unbeeinflusst blieben.

Im April 1898 beschrieb S. Arloing sein Verfahren. Nur wenige Wochen später, und unabhängig von Arloing, veröffentlichte Dubard[2] ein ähnliches. Die homogene Kultur wird folgendermaßen gewonnen (Arloing & Courmont[3]).

Gute Kartoffelscheiben werden in Glasröhrchen gesteckt, die mit etwa 6 proz. Glycerinwasser beschickt und sterilisiert werden. Nach der Aussaat werden die Röhrchen schräg gestellt, so dass das Wasser das untere Kartoffelende berührt, und bei 38—39° aufbewahrt.

Es zeigen sich schnell fettig glänzende Kolonieen, die leicht verreibbar sind. (Ursprünglich stellte Arloing mit einer Emulsion dieser Kulturen seine Versuche an.) Diese Kolonieen wachsen auch an der Oberfläche des Glycerinwassers weiter, oft aber trüben sie dies. Die Neigung hierzu wird befördert, indem man jeden 2. Tag durch vorsichtiges Drehen die Kulturscheibe benetzt. Haben sich so nach Wochen die Bazillen an das Wachstum in Flüssigkeit gewöhnt, so werden sie in Kolben mit Glycerinbouillon übertragen, die mehr-

mals täglich kräftig geschüttelt werden. Nach 3—4 Tagen zeigt sich geringes Wachstum am Boden, bald aber trübt sich die ganze Bouillon. Als Nährboden benutzt man am besten Kalbsbouillon, mit 1 % Pepton und 6 % Glycerin versetzt, bei 110° möglichst kurze Zeit sterilisiert, und in cylindrische Ballons mit flachem Boden gefüllt.

Solche Kulturen zeichnen sich in späteren Generationen durch besonders schnelles Wachstum aus und trüben die Bouillon schon etwa vom 4. Tage an. Die Bazillen sind ferner nach ARLOING & COURMONT[3] weniger säurefest; (dies wurde von EISENBERG & KELLER[4] und z. T. von C. FRÄNKEL[5] bestätigt, von BECK & RABINOWITSCH[6] bestritten.) Ihre Virulenz ist abgeschwächt; sie zeigen eine lebhafte Beweglichkeit, die aber nach den meisten Autoren (BECK & RABINOWITSCH, C. FRÄNKEL, EISENBERG & KELLER) nur als gesteigerte Molekularbewegung aufzufassen ist. Vor allem besitzen die Bazillen die Eigenschaft, durch das Blutserum Tuberkulöser agglutiniert zu werden.

Im Eisschrank oder mit geringem Formolzusatz (1—2 $^0/_{00}$) lässt sich weiteres Wachstum der homogenen Kulturen verhindern, und sind dieselben in zur Reaktion geeignetem Zustande aufzubewahren (ARLOING & COURMONT[7]). Zur Anstellung der Reaktion werden am besten 8—12tägige Kulturen, je nach der Wachstumsgeschwindigkeit, benutzt. Das Serum wird durch Stich in den Finger, oder besser durch Schröpfkopf gewonnen und schnell zentrifugiert. Es kann mit $^1/_{10}$ Teil einer Lösung von Karbol 5,0, Glycerin 5,0, aqu. dest. ad 100,0 konserviert werden.

Es werden Mischungen von 1 Teil Serum mit 1—20, ev. noch mehr Teilen Testflüssigkeit in 1—2 ccm haltenden, 0,7 mm dicken, schräg gestellten Röhrchen auf 6—24 Stunden in den Brütofen verbracht. Positive Reaktion zeigt sich dadurch an, dass ein Niederschlag entsteht, über welchem sich die Flüssigkeit mehr oder weniger vollständig klärt. Das Röhrchen soll dabei gegen dunklen Hintergrund gehalten werden. Unter dem Mikroskop sieht man die Bazillen in Gruppen zusammengeballt, bisweilen einige einzeln.

Als positiv ist die Agglutination zu bezeichnen, wenn die Klärung des Inhalts mindestens bei der Verdünnung 1 Serum : 5 eintritt ($^1/_5$ Agglutinationswert). Bei noch geringeren Verdünnungen oder gar bei Serum und Kultur āā sind Agglutinationen ohne Bedeutung, während positiver Ausfall bei Verdünnungen von $^1/_{15}$ weitere Verdünnungen von $^1/_{20}$, $^1/_{30}$ u.s.w. zur Grenzbestimmung der Agglutinationskraft erheischt.

Die ARLOINGsche Methode hat den Nachteil, dass sie schwer ausführbar ist und dass besonders die homogenen Kulturen schwierig zu beschaffen sind. Deshalb ersetzen v. BEHRING & ROMBERG[8] sowie R. KOCH die lebenden Kulturen durch Emulsionen getrockneter und fein verriebener Bazillen, ausgehend von der Anschauung, dass die Agglutination kein biologischer, sondern ein chemischer Vorgang sei:

v. BEHRING gewann durch Einwirkung von 1 Liter $^1/_2$ proz. Natronlauge auf 10 g abgetöteter, getrockneter und zerkleinerter Tuberkelbazillen während 8 Tage bei 37° eine Emulsion (Tb. G.), eine milchige Flüssigkeit. Die alkalische Reaktion derselben stumpft er durch Essigsäure ab, ohne dadurch deren Haltbarkeit wesentlich zu beeinträchtigen. In solcher Emulsion ruft geeignetes Serum, genau wie bei lebenden Bazillen, vollständige Agglutination hervor. In völlig klaren, farblosen, durch Auflösung der Bazillen hergestellten Präparaten entstand durch solches Serum ein Niederschlag (v. BEHRING); das klare Präparat, in der Verdünnung von 1:1000, agglutinierte nach ROMBERG zu-

weilen noch bei einem Serumzusatz von 1:20, während die Emulsion nur bis 1:10 geklärt wurde, in anderen Fällen zeigte sich die Emulsion überlegen.

Letzterer gibt ROMBERG den Vorzug, weil ein spärlicher Niederschlag in der klaren Lösung schwer erkennbar ist.

KOCH[9] wendet eine viel verdünntere Testflüssigkeit an und verreibt staubförmige Bazillensubstanz (von den Höchster Farbwerken hergestellt) mit 100 Teilen einer Lösung von 0,5 Karbol in 0,85 proz. Chlornatriumlösung, zentrifugiert die Flüssigkeit und verdünnt sie weiter (auf 1 : 1000) mit der 3fachen Menge Karbollösung. So ist die Testflüssigkeit im Eisschrank zu konservieren und zum Gebrauch noch 10fach zu verdünnen. Die fertige Testflüssigkeit (1 : 10000) ist nur eben noch opaleszent. Die Reaktion, abends in den Brütschrank gestellt, ist morgens fertig zur Prüfung. Die Entstehung eines Niederschlages zeigt den positiven Ausfall an. Als untere Grenze der Reaktion gilt ein eben noch erkennbarer, gleichmäßig in der Flüssigkeit verteilter, schwebender Niederschlag.

Von weiteren Autoren, die Testflüssigkeiten hergestellt haben, hat KÖPPEN[10] sein Ziel durch Verseifung der getrockneten Bazillen mit 33 1/3 proz. Kalilauge zu erreichen gesucht.

HAWTHORN[11] züchtet T.-B. auf einem Nährboden von 20 g Pepton und 7 g Seesalz auf 1 l Wasser. Die Acidität dieses Nährbodens stumpft er auf die Hälfte ab. Die Flüssigkeit, in der sich die Bazillen gut entwickeln, soll sich zu Agglutinationsversuchen vorzüglich eignen.

Noch eine neue Testflüssigkeit für die Serumreaktion gibt KITAJIMA an. Eine 4—5 Wochen alte Kultur wird eine Stunde lang im Dampftopf erhitzt und filtriert und bis zur Farblosigkeit mit 0,5 proz. Karbollösung verdünnt. Diese Stammflüssigkeit gibt mit dem Serum Tuberkulöser einen leicht erkennbaren Niederschlag, der in einigen Minuten bis 24 Stunden auftritt.

Die mit der französischen Methode (homogene Kultur) und mit der deutschen (Verreibungsextrakt) erhaltenen **Resultate** sind im allgemeinen gleich (RUMPF & GUINARD[13]; selten ergaben sich wesentliche Unterschiede. Nur bei solchen Kranken, deren Agglutinationsvermögen nach KOCHS Vorschrift durch Injektionen von **Verreibungsextrakt** gesteigert war, wirkte das Serum auf dieses mehr als auf die homogene Kultur.

Unerklärt sind die widersprechenden Berichte der verschiedenen Autoren über die **Brauchbarkeit des Verfahrens.** ARLOING & COURMONT[14,15] empfahlen es dringend als das schnellste und gefahrloseste, dabei zuverlässige Mittel zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Gerade im Frühstadium reagierten die meisten Phthisiker positiv; die des vorgerückten Stadiums, desgleichen die schnell progredient und letal verlaufenden Fälle agglutinierten seltener, ebenso allgemeine Miliartuberkulose und tuberkulöse Meningitis. Wo die Reaktion bei scheinbar Gesunden auftrete, deute sie mit Sicherheit versteckte Tuberkulose an. Wie COURMONT[16] hervorhebt, geben auch **seröse Ergüsse** tuberkulöser Natur die Agglutination, ebenso wie das Blutserum, ja oft stärker während nicht tuberkulöse Ergüsse fast niemals agglutinierten.

Die Ergebnisse der Erfinder der Methode wurden von MONGOUR & BUARD[17], MOSNY[18], FERRÉ[19], ROTHAMEL[20], BUARD[21], CARRIÈRE[22], von KNOPF[23] und von BENDIX[24] aus LEYDENS Klinik bestätigt.

Im Gegensatz dazu erhielten BECK & RABINOWITSCH[25] an Menschen und Rindern, sowie C. FRÄNKEL[5] und HORCICKA[26] ganz gesetzlos bei Kranken und Gesunden bald positive, bald negative Resultate, so daß

sie die Agglutination als diagnostisches Mittel für völlig ungeeignet erklärten. Ebenso urteilen MASIUS & BECO[27], NEBELTHAU[28], DE GRAZIA[29], THELLUNG[30], v. GEBHARDT & v. TORDAY[31], RUITINGA[32], EISENBERG & KELLER[33], LÖB[34].

Nach den mit Bazillenverreibungsextrakt angestellten Versuchen agglutinieren nur Phthisiker des ersten Stadiums in überwiegender Mehrzahl; mit fortschreitender Krankheit nimmt prozentuale Häufigkeit und Intensität der Agglutination ab. Bei auftretender Besserung sahen RUMPF & GUINARD[13] bisweilen Agglutination auftreten, wo sie bisher fehlte, doch kam auch das Gegenteil vor. Aber auch von manifester Tuberkulose freie Erwachsene weisen in hohem Prozentsatz Agglutinationsvermögen auf, und zwar mit zunehmendem Alter seltener (nach ROMBERG[8] vom 14—40. Jahre in über 70 %, später in 50—60 % der Fälle). Es soll dies der Häufigkeit aktiv latenter Tuberkulose im jugendlichen Alter entsprechen, die später in inaktive übergeht (NÄGELI). Bei Neugeborenen (Nabelschnurblut) findet sich niemals Agglutination (ROMBERG).

Das Agglutinationsvermögen lässt sich verstärken durch Injektion von Tuberkulosegiftpräparaten und zwar durch das T. R. mehr als durch das Alttuberkulin, am wirksamsten jedoch durch die von KOCH (l. c.) zu diesem Zweck angegebene und am Menschen geprüfte Methode.

KOCH[9] injiziert das gesamte Verreibungsextrakt der trockenen Bazillen in 50 % Glycerin (nicht nur das des Zentrifugenbodensatzes T. R.) mit hoher Anfangsdosis und in schneller Steigerung. Nur so bleibe die Agglutinationskraft erhalten und lasse sich bis zu sonst unerhörter Höhe ($^1/_{300}$) steigern. Die Serumreaktion dient KOCH zur Kontrolle der durch die Behandlung erreichten Immunisierung.

Bei Tieren bestehen außer den Unterschieden der Arten auch gewisse individuelle Verschiedenheiten im Verhalten des Serums. Meerschweinchen und Kaninchen haben kein oder nur geringes Agglutinationsvermögen, etwas stärker Hund und Ziege, noch stärker Esel, Rind, Pferd (ARLOING, BECK & RABINOWITSCH, KOCH); nach ARLOING steht das natürliche Agglutinationsvermögen im umgekehrten Verhältnis zur Tuberkulose-Empfänglichkeit. Der Mensch rangiert in Bezug auf die natürliche Agglutinationskraft ähnlich wie das Meerschweinchen. Infektion mit T.-B. erhöht die Agglutinationskraft bei nur mäßig wirksamer Impfung, während hochvirulente Infektion sie bei empfänglichen Tieren nicht wesentlich steigert (ARLOING & COURMONT[90]); insbesondere lassen sich durch wiederholte Impfungen mit abgeschwächten oder abgetöteten Kulturen enorme Agglutinationswerte erzielen, so beim Hunde bis zu einer Verdünnung von $^1/_{600}$ (COURMONT), bei der Ziege von $^1/_{1500}$, beim Esel von $^1/_{3500}$, beim Kaninchen von $^1/_{400}$ u. s. w. (KOCH). Auch der Erguss experimenteller, tuberkulöser Pleuritiden agglutiniert wie das Blutserum, was bei nichttuberkulösen, experimentellen, serösen Ergüssen niemals vorkommt (COURMONT[16]).

Nach S. ARLOING[35] sind auch wiederholte Injektionen von Sublimat, Eukalyptol, Kreosot, Guajakol imstande, die Agglutinationsfähigkeit zu erhöhen.

Die Serumreaktion ist übrigens, ebenso wie die Tuberkulinreaktion, dem Tuberkelbacillus mit seinen säurefesten Verwandten gemeinsam. Tuberkulöses Serum agglutiniert auch diese, und das Serum von mit säurefesten Bazillen geimpften Tieren agglutiniert auch den Tuberkelbacillus. (KOCH[9], COURMONT & DESCOS[36].)

Bis jetzt können wir in der Agglutinationskraft des Serums Tuberkulöser nur eine interessante, in ihrem Wesen nicht genügend aufgeklärte Thatsache sehen. Diagnostische Bedeutung können wir jedoch der Serumreaktion nicht zuerkennen, da sie in vielen Fällen von Phthise, auch beginnender, im Stiche lässt, andrerseits bei zahlreichen Personen, deren völlige Tuberkulosefreiheit durch die Sektion erwiesen wurde (EISENBERG & KELLER[4]), positiv ausfällt.

Die prognostische Bedeutung und der Wert der Serumreaktion als Maßstab der erreichten Immunität wird von CASTELLANI[37], THELLUNG[30], NEUFELD[38], MASIUS & BECO[27] bestritten, mit der Begründung, dass Agglutinationsvermögen und Immunität nicht in inneren Beziehungen zu einander stehen (vgl. F. ARLOING[39]).

Litteratur.

[1] S. ARLOING, Congr. de méd. int. Montpellier, 12.—17. Avril 1898. — Ders., Compt. rend. ac. scienc., t. 126, p. 1319 et 1398 (1898). — [2] DUBARD, Compt. rend. soc. biol., 30. Avril 1898, p. 474. — [3] S. ARLOING & COURMONT, Compt. rend. ac. scienc., t. 127, p. 312; Congr. ét. d. l. tub., Paris 1898, p. 583. — [4] EISENBERG & KELLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 549. — [5] C. FRÄNKEL, Hyg. Rundsch., 1900, S. 640. — [6] BECK & RABINOWITSCH, Deutsche med. Woch., 1900, S. 400 u. 1901, S. 145; Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 205. — [7] S. ARLOING & COURMONT, Compt. rend. soc. biol., 1901, p. 1093. — [8] ROMBERG, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 18 u. 19; Münch. med. Woch., 1902, S. 89. — [9] R. KOCH, Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 48, S. 829. — [10] KÖPPEN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, S. 6. — [11] HAWTHORN, Compt. rend. soc. biol., 1902, p. 632 et 1903, Nr. 11, p. 398 et 816. — [12] KITAJIMA, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 747. — [13] RUMPF & GUINARD, Deutsche med. Woch., 1902, S. 131. — [14] S. ARLOING & COURMONT, Congr. ét. tub., Paris 1898, p. 586; Compt. rend. ac. scienc., 1898, t. 127, p. 425; Berl. Tub.-Congr., 1893, S. 229; Ztschr. f. Tub., Bd. 1, H. 1—2, 1900; Presse méd., 1900, Nr. 73; Deutsche med. Woch., 1900, S. 766; Gaz. des hôp., 1900, p. 1467. — [15] S. ARLOING, Congr. intern., Paris 1900; Journ. méd. vétér., 1900, p. 449; Berl. klin. Woch., 1901, S. 712. — [16] COURMONT, Compt. rend. soc. biol., 1898, p. 605, 1900, p. 1000 et 1901, p. 746; Presse méd., 1898, Nr. 49; Congr. ét. tub., Paris 1898, p. 578; Arch. méd. expér., 1900, p. 697; Soc. hôpit. Lyon, 1902, p. 157. — [17] MONGOUR & BUARD, Compt. rend. soc. biol., 1898, p. 1142, 1899, p. 564 et 656; Journ. de méd. Bordeaux, 1899. — [18] MOSNY, 13. intern. med. Congr., Paris 1900. — [19] FERRÉ, ibid. — [20] ROTHAMEL, Thèse Bordeaux, 1899 et 1900. — [21] BUARD, ibid.; Journ. phys. et path. gén., 1900, Nr. 5. — [22] CARRIÈRE, Compt. rend. soc. biol., 1901, p. 746. — [23] KNOPF, Ztschr. f. Tub., Bd. 1, 1900, S. 187; Journ. amer. med. ass., 1899. — [24] BENDIX, Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 14. — [25] BECK & RABINOWITSCH, Deutsche med. Woch., 1900, S. 400; 1901, S. 145; Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, S. 205. — [26] HORCICKA, Hyg. Rundsch., Bd. 10, 1900, S. 1073. — [27] MASIUS & BECO, Bull. ac. r. méd. Belg., 1902, p. 107 (Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 563). — [28] NEBELTHAU, Ver. d. Aerzte, Halle 1902, 5. März; Münch. med. Woch., S. 1241. — [29] DE GRAZIA, Gaz. d. osped., 8. Sept., 1901; Berl. klin. Woch., 1902, S. 229 u. 262. — [30] THELLUNG, Centralbl. f. Bakt., Bd. 32, S. 28. — [31] v. GEBHARDT & v. TORDAY, Münch. med. Woch., 1902, S. 1171. — [32] RUITINGA, Diss. Amsterdam 1901, Ztschr. f. Tub., Bd. 3, 1902, S. 489. — [33] EISENBERG & KELLER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 548. — [34] LÖB, Transact. Chicago path. soc., 1902, p. 141 (Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 16) and Journ. amer. med. ass., vol. 40, p. 1423. — [35] S. ARLOING, Compt. rend. ac. sc., vol. 126, p. 1550. — [36] COURMOMT & DESCOS, Compt. rend. soc. biol., 1902, p. 1355 et 1357. — [37] CASTELLANI, Ztschr. f. Hyg. Bd. 40, 1902, S. 1. — [38] NEUFELD, ebd., S. 54. — [39] F. ARLOING, Compt. rend. soc. biol., 1899, p. 751, 1901, p. 781 et 951, 1902, p. 1428. — [40] ARLOING & COURMONT, ibid., 1900, p. 1025; Journ. de phys. et de pathol. gén., 1900, p. 82. — [41] v. BOGAERT & KLYNENS, Ztschr. f. Tub., Bd. 1, S. 194, 1900. — [42] CASAGRANDI, Atti soc. Lancis., 11. Jan. 1901. — [43] CLÉMENT, Thèse Lyon, 1900. — [44] CAFFARENA, Münch. med. Woch., 1903, S. 90. — [45] DIEUDONNÉ, Deutsche milit.-ärztl. Z., 1900, S. 526. — [46] EDSALL, Amer. journ. of med. sc., vol. 120, Nr. 1, 1900. — [47] FICKER, Ztschr. f. Tub., Bd. 2, 1901, S. 321. — [48] DE GREGORIO & ASCOLI, Il Policlinico, 1902. — [49] JLVENTO, Rif. med., 1902, S. 261 (Münch. med. Woch., 1903, S. 524). — [50] IWANOW, Med. Oboz. 1901, Nr. 12. — [51] KRAUS & LÖW, Wien. klin. Woch., 1899, Nr. 5. — [52] MARZAGALLI & CAFFARENA, Münch. med. Woch.,

903, S. 90. — [53] PARK, Centralbl. f. Bakt., Bd. 27, S. 675. — [54] WIDAL & RAVAUT, Gaz. des hôp., 1901, Nr. 94 (Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, S. 91). — [55] GOLDBERG, Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, S. 605. — [56] DONATH, Wien. klin. Rundsch., 1901, Nr. 41. - [57] FEITU, Thèse Lyon 1900 (Centralbl. f. Bakt., Bd. 29). — [58] HERZ, Naturf.-Vers. Carlsbad, 1902, II. 2, S. 457. — [59] KASARINOW, Wratsch, 1902, Nr. 1; Deutsche Med. Woch., Litt., S. 46. — [60] VINCENT, Compt. rend. soc. biol., 1903, p. 533. — [61] WRIGHT, Lancet 1903, p. 1299. — [62] DESCOS, Thèse Lyon 1902, Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, S. 165.

Wertbestimmung des Tuberkulins.

Von

W. Dönitz.

Die von R. KOCH[1] selber angegebene Wertbestimmung des Tuberkulins bezweckt, einen Mindestgehalt des Präparates an wirksamen Bestandteilen zu gewährleisten. Sie besteht darin, dass 0,5 ccm Tuberkulin ein ungefähr 4 Wochen vorher mit Tuberkulose infiziertes Meerschweinchen binnen 30 Stunden töten müssen, unter Hervorrufung von heftiger hämorrhagischer Entzündung in der Umgebung der tuberkulösen Herde.

Als dann im Jahre 1897 das Tuberkulin in das Arzneibuch des Deutschen Reiches aufgenommen werden sollte, wurde das EHRLICHsche Institut beauftragt, eine schärfere Prüfungsmethode zu ermitteln, nachdem man darauf aufmerksam geworden war, dass einzelne in den Handel kommende Präparate auffallend stärkere Reaktionen hervorriefen als andere. Die vom Verfasser[2] ausgeführte Untersuchung ergab, dass tuberkulöse Meerschweinchen in einem gewissen Stadium der Erkrankung schon durch 0,1—0,3 ccm Tuberkulin getötet werden, je nach der thatsächlich wechselnden Stärke des Präparates. Die Virulenz der zu diesen Feststellungen benutzten Kultur war derart, dass die Meerschweinchen, im Gewicht von 350—400 g, nach der gewöhnlichen subkutanen Infektion in 6—8 Wochen eingingen. Um die Versuchszeit abzukürzen, wurde die intraperitoneale Infektion gewählt. Gegen Ende der 2. und Anfang der 3. Woche begannen die Tiere ständig an Gewicht zu verlieren, infolge stärkerer Ausbreitung der Erkrankung. Zu diesem Zeitpunkt eignen sie sich am besten zur Anstellung der Prüfung. Um die Schwere der Infektion möglichst gleichmäßig zu gestalten, wurde eine bestimmte Menge 9—11tägiger Kultur mit einer abgemessenen Menge Salzwasser gleichmäßig verrieben und davon so viel eingespritzt, dass auf jedes Tier ungefähr 1/2 mg Kultur kam.

Da man bei derartigen Versuchen nicht allein von der Virulenz der Kultur, sondern auch von dem nicht genau zu berechnenden Stadium der Erkrankung abhängig ist, müssen immer gleichzeitig zwei Tiere mit derselben Dosis, aber mit verschiedenem Tuberkulin geprüft werden; das eine mit dem Präparat, dessen Wert bestimmt werden soll, das andere mit einem solchen von bekanntem Wert, einem Standardtuberkulin. Zur Aufbewahrung dieses Standard-Tuberkulins, das ein für allemal zum Vergleich herangezogen werden muss, wenn die Prüfung einigermaßen genau sein soll, bedarf es keiner besonderen Vorsichtsmaßregeln, denn das Tuberkulin ist eine außerordentlich haltbare Substanz, wie man aus der Untersuchung einer ganzen Reihe von Proben schließen muss, die verschiedene Zeit lang aufbewahrt worden waren

und sich alle nicht wesentlich von dem Durchschnittswert entfernten. Da diese Proben alle in gleicher Weise hergestellt waren, darf man wohl annehmen, dass das Tuberkulin im Laufe der Jahre seinen Wert nicht merklich ändert.

In den Fabriken lässt sich durch Mischen der zu verschiedenen Zeiten gewonnenen Ausbeute ein sehr gleichmäßiges Präparat, ein Durchschnittspräparat gewinnen.

Die hier besprochene Prüfungsmethode ist gewiss umständlich, hat sich aber durch keine einfachere ersetzen lassen. Die Prüfung an gesunden Tieren ergiebt ganz unsichere Resultate, hauptsächlich wohl deshalb, weil zur bloßen Erhöhung der Temperatur des Meerschweinchens um 1° schon so große Dosen nötig sind, dass dabei nicht nur das spezifische Gift, sondern auch andere Bestandteile des Tuberkulins, wie Glycerin, Albumosen u. s. w. zur Wirkung gelangen. Die Angabe KASPAREKS[3], dass schon $^1/_4$ mg subkutan bei einem Meerschweinchen von 450 g eine Temperaturerhöhung von mehr als 1° hervorbringt, beruht auf einem Irrtum; es ist ungefähr die 600fache Menge dazu nötig, wie Verfasser gezeigt hat.

Die aus dem Tuberkulin durch Ausfällung hergestellten Präparate würden nach derselben Methode zu prüfen sein wie das Rohtuberkulin, doch kommen sie nicht in Betracht, da sich bisher noch keines von ihnen eingebürgert hat.

Für die im Marburger Institut für experimentelle Therapie hergestellten Gifte aus Tuberkelbazillen hat v. LINGELSHEIM[4] die intrakranielle Prüfungsmethode in Vorschlag gebracht; indessen zeigte NEUFELD[5], dass hierbei die tödliche Dosis dieser Präparate ungefähr doppelt so groß ist als die von Natriumsulfat und anderen Salzen, so dass es sich hierbei gar nicht um das handelt, was unter spezifischen Bakteriengiften verstanden wird. Diese wirken allerdings endokraniell schon bei Anwendung eines sehr kleinen Bruchteiles der sonst tödlichen Dosis, wie ROUX & BORREL[6] für das Tetanusgift und ARN. CANTANI[7] für andere Bakteriengifte gezeigt haben.

Bei der Prüfung der neuen, von R. KOCH eingeführten Präparate, welche in Aufschwemmungen und wässerigen Auszügen von mechanisch zerkleinerten Tuberkelbazillen bestehen, handelt es sich hauptsächlich um den Nachweis, dass keine lebenden Bazillen mehr in dem Präparat vorhanden sind. Dazu dient der Versuch an Meerschweinchen, welche davon nicht tuberkulös werden dürfen. Der Gehalt an spezifischen Bestandteilen wird nicht besonders geprüft, doch ergiebt sich der Wert des Präparates leicht durch direkte Beobachtung am Krankenbett.

Litteratur.

[1] R. KOCH. Weitere Mitteilungen über das Tuberkulin. Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 43. — [2] DÖNITZ, Untersuchungen über die Wertbestimmung des gewöhnlichen Tuberkulins. Klin. Jahrb., Bd. 7, 1898. — Ders., Bericht über die Thätigkeit des Kgl. Instituts für Serumforschung und Serumprüfung, Bd. 7, 1899. — [3] KASPAREK, Wiener klin. Woch., 1897, 1. Juli. — [4] v. LINGELSHEIM, Ueber die Wertbestimmung der Tuberkulosegiftpräparate. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 37. — [5] NEUFELD, Zur Wertbestimmung von Tuberkulosegiftpräparaten durch intracerebrale Injektion. Ebd., 1899, Nr. 13. — [6] ROUX & BORREL, Tétanos cérébral et immunité contre le Tétanos. Ann. Pasteur, 1898, Nr. 4. — [7] A. CANTANI, Wirkung der Influenzabazillen auf das Centralnervensystem. Ztschr. f. Hyg., Bd. 23. — Ders., Sul valore delle injezioni endocraniche. Rivista critica di Clinica medica, 1900, Nr. 20, 21.

XVI.

Immunität bei Typhus.

Von

Dr. Otto Lentz
in Berlin, z. Z. in Idar a. d. Nahe.

Mit 3 Figuren im Text.

Natürlich erworbene Immunität.

Der Typhus abdominalis gehört zu den Krankheiten, deren einiges Ueberstehen dem Menschen einen gewissen Schutz gegen eine ite derartige Erkrankung verleiht. Wenngleich dieser Schutz kein kommener ist — CURSCHMANN[42] hat unter 1888 Typhuskranken = 2,4 % gefunden, welche zum zweiten Male an der Krankheit litten, REMLINGER stellt 35 solcher Fälle zusammen — so kann doch immer ler die Beobachtung gemacht werden, dass inmitten großer allgeier Typhusepidemieen Leute, die die Krankheit bereits einmal überden hatten, von ihr verschont bleiben, trotzdem alle Bedingungen eine erneute Infektion gegeben sind, und dass selbst ganze Ortschaften Ortsteile, wenn einmal eine größere Typhusepidemie in ihnen get hat, auf Jahre hinaus fast ganz frei von Typhus bleiben können, rend in der nächsten Umgebung die Krankheit nach wie vor ihre r fordert (regionäre Immunität, FROSCH[72]); andererseits verläuft die ikheit, wenn sie denselben Menschen zum zweiten Male befällt, in der el leicht (LIEBERMEISTER[125]). Diese Erscheinungen beruhen darauf, das einmalige Ueberstehen der Krankheit dem Menschen eine ere Widerstandskraft gegenüber dem Typhusbacillus und seinem e verleiht, so dass er gegen einen neuen Angriff des kleinen, aber htigen Feindes mit ganz anderen Waffen ausgerüstet ist, wie der einer Typhusinfektion noch nicht bekannte menschliche Körper.

Welcher Art diese Waffen sind, die wir in dem Ausdruck »Immunität« mmenfassen, soll, soweit wir sie jetzt kennen, den Gegenstand der enden Betrachtungen bilden.

Die Beobachtungen am kranken und vom Typhus genesenen Menschen iben zunächst keine befriedigenden Resultate, welche die Frage nach Wesen der Typhusimmunität zu lösen imstande waren. Wohl fand im Beginn der Krankheit im Blute der Patienten eine Abnahme weißen Blutzellen, die in der Rekonvaleszenz einer Hyperleukose Platz machte[125], eine Erscheinung, die METSCHNIKOFF[135] mit zur ze seiner Phagocytentheorie verwandte, man kam aber mit dieser bachtung keinen Schritt vorwärts. Erst das Tierexperiment hat ebnisse gezeitigt, welche zu der Hoffnung auf eine völlige Lösung Frage berechtigen.

Künstlich erzeugte Immunität.

Schon bald nachdem GAFFKY die Züchtung des Typhusbacillus gelungen war, wurde von einer großen Anzahl von Forschern der Versuch gemacht, bei Tieren durch Einführung von Reinkulturen der Bazillen eine der menschlichen Typhuserkrankung analoge Krankheit zu erzeugen (vergl. Bd. I, S. 230ff.) jedoch mit gänzlich negativem Erfolg. Es zeigte sich, dass anscheinend positive Resultate nur auf einer Giftwirkung beruhten, die nicht einmal der spezifischen Wirkung der lebenden Typhusbazillen ihre Entstehung verdankte, sondern auch durch Einführung abgetöteter Typhuskulturen und sogar durch Injektion einer ganzen Reihe anderer Bakterien in gleicher Weise zu erzielen war (SEITZ, BEUMER & PEIPER).

BEUMER & PEIPER[14] sowie CHANTEMESSE & WIDAL[33] sahen jedoch bereits 1885 bei derartigen Impfversuchen mit kleinen nicht tödlichen Dosen der Bazillen, dass die Versuchstiere danach eine gewisse Toleranz gegen größere, sonst tödliche Dosen zeigten, ein Verhalten, das CHANTEMESSE & WIDAL direkt als Immunität gegen Typhus ansprachen. Allein erst die Entdeckung BEHRINGS, dass sich nach der Injektion spezifischer Gifte im Tierkörper spezifische Gegengifte bildeten, wies den Tierversuch in andere Bahnen.

BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN[23] formulierten den Begriff der Immunität zunächst genauer dahin, dass ein Tier nur dann immun gegen einen pathogenen Organismus ist, wenn dieser in dem tierischen Körper sich nicht mehr vermehren kann. Die Widerstandsfähigkeit eines Körpers gegen die Gifte der Bakterien bezeichneten sie als Giftfestigkeit.

Es gelang ihnen Mäuse und Meerschweinchen mit abgetöteten Typhusbazillen (Thymus-Bouillon-Kultur) hoch gegen Typhus zu immunisieren. Mit dem Serum dieser Tiere konnten sie, wie bald nach ihnen STERN[175] und CHANTEMESSE & WIDAL[33] mit dem Serum von Typhusrekonvaleszenten, normale, nicht vorbehandelte Tiere gegen die nachfolgende Injektion hochvirulenter Typhuskultur schützen. Dieser Schutz war ein streng spezifischer, denn Tiere, welche auf gleiche Weise gegen andere Bakterienarten, Cholera, Schweinerotlauf u. a. immunisiert waren, erlagen einer Injektion von Typhusbazillen und umgekehrt töteten jene Mikroben die typhusimmunen Tiere.

Die Schutzkraft ihres Serums sahen BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN als eine Wirkung von Antitoxinen an, d. h. von Stoffen, welche jenen Gegengiften analog sein sollten, welche BEHRING als das wirksame Agens in seinem Diphtherieserum erkannt hatte. Diese Ansicht auf ihre Richtigkeit zu prüfen, gelang ihnen nicht, weil sie die giftigen Substanzen der Typhusbazillen nicht von den Bazillenkörpern trennen konnten, wie dies bei der Diphtherie gelungen war. Erst PFEIFFER & KOLLE[150] wiesen nach, dass jene Annahme, dass es sich beim Typhusimmunserum um ein antitoxisch wirkendes Mittel handle, irrig sei. Es gelang ihnen weder in dem von Typhusrekonvaleszenten noch in dem von typhusimmunen Tieren stammenden Serum antitoxische Substanzen nachzuweisen. Dagegen erkannten sie, dass dem Serum andere Eigenschaften innewohnten, welche seine Schutzkraft zu erklären imstande waren.

Baktericide Substanzen im Typhusimmunserum.

'FEIFFER & KOLLE stellten nämlich fest, dass das Blutserum von ıusrekonvaleszenten und typhusimmunen Tieren, genau wie PFEIF- [48] und WASSERMANN das bereits für das Choleraimmunserum gegen- dem Choleravibrio nachgewiesen hatten, die Fähigkeit besaß, Typhus- len im Meerschweinchenperitoneum (PFEIFFERscher Versuch) auf- :en. Die Wirkung des Serums richtete sich also nicht gegen die erienprodukte, sondern gegen die Bakterienzelle selbst; es handelte nicht um ein antitoxisches, sondern um ein baktericides Serum.

n dem Auftreten dieser baktericiden Substanzen in dem Typhus- ınserum sahen PFEIFFER & KOLLE zugleich ein Beweismoment für ıtiologische Bedeutung des Typhusbacillus.

'ür die Anstellung des PFEIFFERschen Versuchs wählten die beiden ren dieselbe Versuchsanordnung, wie sie PFEIFFER[8] für Cholera geben hatte; 1 ccm einer starken Bouillonverdünnung des Immun- ns wird im Reagenzglase mit 1 Oese = 2 mg lebender, virulenter, 20stündiger Typhusagarkultur verrieben und diese Aufschwemmung ı Meerschweinchen von ca. 250 g Gewicht in die Bauchhöhle inji- Von Zeit zu Zeit wird mittelst einer Glaskapillare dem Tiere eine ge Menge Peritonealexsudat entnommen und im hängenden Tropfen oskopisch untersucht. Ist die Serumverdünnung wirksam, so sieht hier alsbald, dass die vorher lebhaft beweglichen Bazillen unbe- .ch werden, etwa 30 Minuten nach der Injektion beginnt die Auf- g der Bakterien und es erscheinen im mikroskopischen Bilde kokken- che stark lichtbrechende Granula. Das Meerschweinchen bleibt rhin am Leben. Die Auflösung der Typhusbazillen und damit die ulabildung geht erheblich langsamer vor sich als das gleiche Phä- n bei der Cholera, so dass oft noch nach mehreren Stunden ein res Urteil über den Ausfall des PFEIFFERschen Versuchs nicht ich ist. Entscheidend für die Beurteilung der Wirksamkeit des ms kann in einem solchen Falle erst das Endresultat des Versuchs das Ueberleben des Versuchstieres oder sein innerhalb 24 Stunden :ter Tod (MARX[131]).

llerdings zeigen auch normale Sera von Menschen (die nicht an ıus gelitten haben) und Tieren in großen Dosen im PFEIFFERschen uch eine geringe Einwirkung auf Typhusbazillen, doch wird diese :ung selten bei Verwendung von Serumdosen unter 0,05 beobachtet; rdem ist diese Wirkung normaler Sera keine spezifische, da sie sich leicher Weise gegenüber Typhusbazillen wie gegenüber anderen erien äußert.

m Gegensatz hierzu ist die bakterienlösende Kraft des hochwertigen ıusimmunserums gegenüber virulenten Typhusbazillen bereits bei vendung geringster Serummengen, 1 mg und weniger, zu konstatieren, :end dasselbe Serum anderen Bakterienarten gegenüber sich nicht an- verhält wie normales Serum der betreffenden Tierart. Seine Wirkung lso außerhalb der Wirkungszone des normalen Serums eine streng ifische. Deshalb ist es auch notwendig, bei Anstellung des PFEIFFER- n Versuchs stets auch die Wirkung normalen Serums auf den zum uch verwandten Typhusstamm zu prüfen und einen Kontrollversuch normalem Serum von derselben Tierart anzusetzen, von welcher das unserum stammt; hierbei soll die Menge des Normalserums etwa

das Zehnfache derjenigen des Immunserums, in der Regel aber weniger als 0,05 betragen. Ein drittes Meerschweinchen (2. Kontrolltier) erhält $^1/_4$ Oese der betreffenden Kultur aufgeschwemmt in 1 ccm Bouillon injiziert zur Prüfung der Virulenz der zum Versuch verwandten Kultur. Die Kontrolltiere müssen, wenn der PFEIFFERsche Versuch Beweiskraft haben soll, innerhalb 20 Stunden verendet sein.

Diese Angaben von PFEIFFER & KOLLE erfuhren alsbald eine Bestätigung durch die Untersuchungen von LÖFFLER & ABEL[127] sowie einer großen Anzahl anderer Forscher.

In vitro zeigte das Immunserum seine bakterieide Kraft nur in geringem Maße und nur bei Verwendung ganz frischen Serums und sehr geringer Bakterienmengen (PFEIFFER[148]). Wie EMMERICH & LÖW[59] und WALKER[188] später nachwiesen, soll Anaërobiose die Bakteriolyse fördern. WALKER fand, dass Immunsera wie auch normale Sera vom Meerschweinchen unter Luftabschluss Typhusbazillen im Reagenzglase energisch auflösten, während bei Sauerstoffgegenwart die Bakteriolyse nicht eintrat. FRÄNKEL & SOBERNHEIM[69] hatten weiterhin gezeigt, dass man dem Immunserum die Fähigkeit, in vitro bakterieid zu wirken, gänzlich nehmen kann, wenn man es auf 70° erhitzt, dass jedoch ein solches Serum dennoch Tiere bei subkutaner oder intraperitonealer Injektion gegen die Infektion mit dem homologen Mikroben schützt. METSCHNIKOFF[134], BORDET[19] sowie GRUBER & DURHAM[74] fanden, dass ein durch 1stündiges Erhitzen auf 55° inaktiviertes Immunserum in vitro wieder wirksam gemacht werden kann, dadurch, dass man ihm frisches Peritonealexsudat oder Blutserum eines normalen Tieres zusetzt.

Diese Erscheinung haben NEISSER & WECHSBERG[140] benutzt, um das Phänomen der Komplementablenkung, das unter anderen auch PFEIFFER sowie LÖFFLER & ABEL bei ihren Tierversuchen beobachtet hatten, zu studieren (s. Kap. Baktericide Sera).

Praktischen Nutzen haben aus dem Nachweise baktericider Kräfte eines Immunserums im Reagenzglase neuerdings STERN & KORTE[180] gezogen, indem sie mit ihrer Hilfe ein Verfahren zur Serumdiagnose des Typhus ausarbeiteten. Wir werden auf dieses sowie auf die von STERN & KORTE angegebene Versuchsanordnung noch im Abschnitt: Diagnostische Verwertbarkeit der Immunsubstanzen näher eingehen.

Auch SHIGA[169] hat sich des Nachweises baktericider Kräfte des Typhusimmunserums im Reagenzglase zur Prüfung des durch künstliche Immunisierung erreichten Immunitätsgrades bedient.

Agglutinine.

Bei den Untersuchungen über die baktericide Wirkung des Typhusimmunserums beobachteten GRUBER & DURHAM[50, 74] weiterhin, dass die mit dem Serum bezw. seinen Verdünnungen im Reagenzglase gemischten Typhusbazillen zusammenklumpten und ihre Beweglichkeit einbüßten. Sie glaubten, dass das Immunserum Stoffe enthielte, welche ein Klebrigwerden der Bakterienhülle hervorriefen und dadurch die Bazillen zur Zusammenballung, zur »Agglutination« brächten. Auch erkannten sie bereits, dass dieses Phänomen zur Differenzierung der Bakterien Verwendung finden könnte, ohne dass sie ihm jedoch eine besondere Spezifizität beimaßen.

Gleichzeitig mit GRUBER & DURHAM hatten auch PFEIFFER & KOLLE[149, 150] das Phänomen der Agglutination bei ihren Untersuchungen über die baktericide Wirkung des Typhusimmunserums beobachtet. Sie legten jedoch dieser Erscheinung zunächst ebensowenig Wert bei wie BORDET, der sie bei seinen Untersuchungen über das Wachstum von Typhusbazillen in Typhusimmunserum ebenfalls wahrgenommen hatte. PFEIFFER & KOLLE[149] legten den Hauptwert auf den Verlust der Beweglichkeit der Bazillen und sprachen von einer Paralysinwirkung ihres Serums. Die Frucht ihrer weiteren Forschungen war jedoch die Erkenntnis, dass es sich auch bei der agglutinierenden Wirkung des Immunserums um einen ganz spezifischen Vorgang handelte[151]. Sie sahen nämlich, dass die stärkeren Verdünnungen eines Typhusimmunserums nur echte Typhusbazillen agglutinierten, während sie andere Bakterien, besonders den ständigen Konkurrenten des Typhusbacillus in den Faeces typhuskranker Menschen, das Bacterium coli, unbeeinflusst ließen.

Schon in ihren ersten Veröffentlichungen über das Agglutinationsphänomen erwähnen GRUBER & DURHAM sowie PFEIFFER & KOLLE, dass sich dasselbe auch im Serum von Typhusrekonvaleszenten ausgeprägt findet. Das Verdienst GRÜNBAUMS[78] und WIDALS[195] ist es, weiterhin, und zwar unabhängig voneinander, den Nachweis geliefert zu haben, dass auch das Blutserum von Typhuskranken schon in einem verhältnismäßig frühen Stadium der Krankheit die Fähigkeit gewinnt, Typhusbazillen zu agglutinieren.

Diese Entdeckung ist die Grundlage für die gewöhnlich als GRUBER-WIDALsches Phänomen oder schlechthin als WIDALsche Reaktion bezeichnete diagnostische Methode des indirekten Nachweises einer Typhuserkrankung geworden. Wir werden auf diesen Nachweis noch ausführlich zurückkommen und dabei Gelegenheit haben, auf die verschiedenen für die Ausführung der Agglutination vorgeschlagenen Methoden, sowie die Beurteilung des Agglutinationsphänomens einzugehen.

Mit den Agglutininen identisch sind nach den neuesten Untersuchungen von WASSERMANN[191], KRAUS, LÖWIT[128] und KIRSTEIN[103] die Präzipitine, welche 1899 KRAUS[114, 115] im Serum immunisierter Tiere nachgewiesen hat. Während diese Körper für die biologische Eiweißdiagnostik eine große Bedeutung gewonnen haben, haben sie für die Bakteriendifferenzierung bisher keine weitere Verwendung gefunden. Es erübrigt deshalb auch, in diesem Zusammenhange näher auf die Typhuspräzipitine einzugehen.

Außer im Blutserum sind die Typhusagglutinine vor allem im Colostrum und in der Milch typhusimmuner Frauen und Tiere gefunden worden (ACHARD & BENSAUDE[1], WIDAL & SICARD[200], KASEL & MANN[100], REMLINGER[160], THIERCELIN & LENOBLE[162], CASTAIGNE[31], SCHUMACHER[167], MAHRT[129], STÄUBLI[173, 174]), ferner in der Peritoneal-, Pleura- und Perikardialflüssigkeit, in der Flüssigkeit von Zugpflasterblasen, sowie im Urin (WIDAL & SICARD). STÄUBLI[173] fand im Urin, der Galle, im Thränensekret, Speichel und Fruchtwasser bei gleichzeitig vorhandener hoher Serumreaktion nur geringe Agglutininmengen, dagegen in der Milch ganz bedeutende Mengen, die oft den Gehalt des Blutserums an Agglutininen ganz erheblich übertrafen. Wir werden auf diesen letzten Punkt im Abschnitt: Vererbung der Typhusimmunität zurückzukommen haben.

Neben den Cholera-Agglutininen dienten hauptsächlich die Typhusagglunine zum Studium über das Wesen und den Aufbau des Agglutinins sowie den Vorgang der Agglutination. Wegen der diesbezüglichen Arbeiten von

EHRLICH und seinen Schülern, EISENBERG & VOLK, BAIL, WASSERMANN, JOOS, LÖWIT u. a. muss deshalb auf das Kapitel Agglutination (in diesem Bande des Handbuches) verwiesen werden.

Antihämolysine.

E. & P. LEVY[123] konnten in Typhuskulturen in schwach alkalischer Bouillon hämolytische Wirkung nachweisen. Am geeignetesten erwies sich zu diesen Versuchen Hundeblut.

Entsprechend konnten sie im Serum gegen Typhusbazillen immunisierter Hunde Antihämolysine nachweisen. Erhitzen des Serums auf 60° schwächte die Wirkung des Antihämolysins nicht ab. Auch die Wirkung des Antihämolysins soll streng spezifisch sein.

Die diagnostische Bedeutung der Immunsubstanzen.

1. Die baktericiden Körper.

Die klinische Diagnose eines Abdominaltyphus gehört heute immer noch zu den schwierigsten Aufgaben des praktischen Arztes. Gelingt es diesem in schweren Fällen oft erst nach tagelanger eingehender Beobachtung des Kranken zu einer richtigen Diagnose zu kommen, wenn ihn die vorhandenen Symptome zur Stellung einer Differentialdiagnose zwischen einem Abdominaltyphus, einer Meningitis, Sepsis, Peritonitis, Appendicitis u. a. nötigen, so wird andererseits, wie die auf R. KOCHS Initiative unter Professor FROSCHS Leitung zuerst im Regierungsbezirk Trier ins Leben gerufenen Arbeiten zur Typhusbekämpfung [107, 47] ergeben haben, die Stellung einer richtigen klinischen Diagnose fast zur Unmöglichkeit, wenn in leichten Typhusfällen kaum die Erscheinungen einer Gastro-Enteritis ausgebildet sind.

Wie hier der Praktiker, so hatte auf der anderen Seite der Bakteriologe mit den größten Schwierigkeiten zu kämpfen, wenn er vor die Aufgabe gestellt wurde, ein aus einer Typhusleiche, aus den Entleerungen eines typhusverdächtigen Kranken, aus Wasser oder anderen Substraten gezüchtetes Bakterium gegenüber der Unzahl der in die Gruppe des Bacterium coli commune gehörigen Mikroorganismen auf kulturellem Wege als Typhusbacillus zu identifizieren.

Hier Wandel geschaffen und dem Diagnostiker Wege gebahnt zu haben, welche es ihm ermöglichen, in den meisten Fällen in verhältnismäßig kurzer Zeit eine exakte Diagnose zu stellen, ist das große Verdienst der Entdecker der Typhusimmunsubstanzen.

Bei ihren Versuchen über die bakteriolytische Wirkung ihres Typhusimmunserums sahen, wie erwähnt, PFEIFFER & KOLLE[7], dass diese eine streng spezifische war, d. h., dass im Meerschweinchenperitoneum bei gleichzeitiger Injektion von kleinsten Mengen Typhusimmunserums und einer Oese (= 2 mg) Kultur nur solche Bakterien der Auflösung verfielen, welche morphologisch und kulturell sich in jeder Beziehung wie echte Typhusbazillen verhielten, während alle anderen Bakterien, welche bei diesem oder jenem Kulturverfahren sich anders verhielten wie echte Typhusbazillen, auch im PFEIFFERschen Versuch der Auflösung entgingen und das Versuchstier töteten.

PFEIFFER & KOLLE empfehlen deshalb, quasi als Schlussstein an das kulturelle Differenzierungsverfahren den PFEIFFERschen Versuch

anzuschließen. Notwendig sind hierzu ein einwandsfrei gewonnenes, hochwertiges Typhusimmunserum von bekanntem Titer, Normalserum von derselben Tierart, von welcher das Immunserum stammt, und wenigstens 3 Meerschweinchen von je ca. 250 g Gewicht.

Die Anstellung des Versuches geschieht in der oben geschilderten Weise. Bleibt das Tier, welches das Immunserum mit den fraglichen Bakterien erhalten hat, am Leben, während die beiden Kontrolltiere innerhalb 20 Stunden eingehen, so spricht dieser Ausfall des Versuchs mit aller Sicherheit dafür, dass die geprüfte Kultur eine solche von Typhusbazillen ist.

Aus dem eben gesagten geht aber auch hervor, dass der PFEIFFERsche Versuch nicht zur Differenzierung avirulenter Typhuskulturen geeignet ist, da diese schon im normalen Meerschweinchenperitoneum der Auflösung verfallen, während das Ueberleben aller drei oder auch nur zweier Versuchstiere aber dem PFEIFFERschen Versuch alle Beweiskraft nimmt.

Anderseits verwandten PFEIFFER & KOLLE die spezifische Wirkung des Rekonvaleszentenserums zur nachträglichen Diagnose eines Typhus. Hierzu werden abgestufte Mengen des Serums mittelst Bouillonlösung zu 1 ccm aufgefüllt mit 1 Oese virulenter Typhusagarkultur verrieben, Die Aufschwemmungen werden je einem Meerschweinchen von ca. 250 g Gewicht intraperitoneal injiziert. Schützt das Serum in erheblich geringeren Mengen, als dies normales Menschenserum vermag (Kontrollprobe), die Tiere gegen die tödliche Wirkung der Typhusbazillen, so darf hieraus die retrospektive Diagnose Typhus gestellt werden.

So einwandsfrei die Resultate des bakteriolytischen Tierversuchs sind, so hat der PFEIFFERsche Versuch für die Diagnose des Typhus keine allgemeine praktische Verwertung gefunden. Es hat das einmal darin seinen Grund, dass er ein großes Tiermaterial voraussetzt, zum andern aber darin, dass er durch das viel einfacher zu handhabende und mit weit geringerem Material arbeitende Agglutinationsverfahren in den Hintergrund gedrängt worden ist.

Ein Versuch, die baktericiden Kräfte des Typhusimmunserums im Reagenzglasversuch zur Diagnose des Typhus zu verwerten, haben neuerdings STERN & KORTE[180] gemacht. Sie fügen hierbei zu einer an sich unwirksamen Kombination von frischem (komplimenthaltigem) normalem Kaninchenserum und Typhusbazillen fallende Mengen des zu prüfenden (durch $\frac{1}{2}$stündiges Erhitzen auf 56° C inaktivierten) Serums hinzu und beobachten, bis zu welcher Verdünnung des zu prüfenden Serums eine baktericide Wirkung nachweisbar ist.

Im einzelnen stellt sich die Ausführung des Versuchs folgendermaßen dar: Es werden zunächst fallende Verdünnungen des zu prüfenden Serums, das durch Erwärmen inaktiviert worden ist, mittelst physiologischer Kochsalzlösung hergestellt und je 1 ccm dieser Verdünnungen auf eine Reihe von Reagenzröhrchen gefüllt. In jedes dieser Röhrchen fügt man sodann 0,5 ccm einer mit Bouillon auf das 5000fache verdünnten 24stündigen Typhusbouillonkultur und danach 0,5 ccm des mittelst Kochsalzlösung auf etwa das 10fache verdünnten frischen normalen Kaninchenserums. Die so beschickten Röhrchen werden für 3—4 Stunden in den Brütofen gesetzt und alsdann zu Agarplatten ausgegossen.

Als Kontrollen dienen zwei Röhrchen, welche je 0,5 Typhusbouillonverdünnung + 1,5 Kochsalzlösung enthalten (Kontrolle I und II) sowie ein Röhrchen,

welches 0,5 Typhusbouillonverdünnung + 0,5 der Verdünnung frischen normalen Serums + 1,0 Kochsalzlösung enthält (Kontrolle III). Außerdem müssen stets die beiden Sera auf Sterilität geprüft werden. Kontrolle I wird sofort, Kontrolle II und III wie die Serumröhrchen nach 3—4 stündigem Aufenthalt im Brütofen zu Agarplatten ausgegossen. Die Platten werden nach 12 stündigem Aufenthalt im Brütofen besichtigt und die Zahl der gewachsenen Kolonieen abgeschätzt, da nur große Unterschiede entscheidend sind. Kontrolle I giebt die ursprünglich in jedem Röhrchen vorhandene Zahl der eingesäten Typhusbazillen, Kontrolle II ihre ohne Serumwirkung in 3—4 Stunden erfolgte Vermehrung, Kontrolle III die etwa durch das normale Serum ausgeübte bakterieide Wirkung an. Diese letztere dient als Maßstab für die bakterieide Wirkung des zu prüfenden Serums. Diejenige Verdünnung dieses Serums, deren entsprechende Platte eine deutlich geringere Kolonieenzahl aufweist, als die zu Kontrolle III gehörige Platte bezeichnen STERN & KORTE als bactericiden Titer des Serums.

So fanden STERN & KORTE bei 8 Tage lang und länger fiebernden Typhuskranken sowie bei Typhusrekonvaleszenten einen baktericiden Titer des Serums von 1 : 1000 bis 1 : 4000000, während Gesunde oder an anderen Krankheiten leidende Kranke nur selten einen höheren Wert als 1 : 100 zeigten; in Ausnahmefällen erreichte aber auch bei Gesunden der baktericide Titer des Serums den Wert 1 : 1000. STERN & KORTE haben ihre Untersuchungen bisher nur auf Sera von Typhuskranken und -rekonvaleszenten behufs Stellung der Diagnose der Krankheit ausgedehnt und erblicken in ihrer Methode eine wertvolle Ergänzung der WIDALschen Reaktion, da die Wirksamkeit der baktericiden Kräfte solcher Sera ihren bisherigen Beobachtungen nach eine weit stärkere sein soll als die der in dem Serum enthaltenen Agglutinine.

2. Agglutinine.

a) Widalsche Reaktion.

PFEIFFER & KOLLE[151] sowie GRUBER[75] empfehlen, die agglutinierende Wirkung des Typhusrekonvaleszentenserums zum nachträglichen Nachweise einer überstandenen Typhuserkrankung zu verwerten.

Die größte praktische Bedeutung erhielt aber das Phänomen der Agglutination durch die Entdeckung GRÜNBAUMS[78] sowie WIDALS[196], dass auch das Serum von Typhuskranken, und zwar schon in einem ziemlich frühen Stadium der Krankheit, diese Reaktion gegenüber echten Typhusbazillen zeigte, während andere Bakterien durch solches Serum unbeeinflusst blieben. Bereits anfangs des Jahres 1896 hatte GRÜNBAUM in der Wiener Klinik NOTHNAGELS mit Erfolg die agglutinierende Einwirkung des Serums einiger Typhuskranker auf Typhusbazillen zur Diagnose der Krankheit angewandt, hatte damals aber auf eine Veröffentlichung seiner Entdeckung verzichtet, weil ihm das von ihm beobachtete Krankenmaterial noch zu gering erschien.

Im Juni 1896 machte dann WIDAL die Mitteilung, dass es ihm gelungen sei, schon in einem sehr frühen Stadium der Krankheit, in der 1. und 2. Krankheitswoche, in dem Blutserum von Typhuskranken agglutinierende Eigenschaften nachzuweisen. WIDAL war bei seinen Versuchen so vorgegangen, dass er zu 20 stündigen Typhusbouillonkulturen das vom Blutkuchen befreite Serum der Typhuskranken im Verhältnis von 1 Teil Serum zu 10 Teilen Kultur hinzumischte. Er beobachtete

lann, dass in den Röhrchen, welchen das Serum von Typhuskranken ugesetzt worden war, in 3—24 Stunden die Bazillen zusammengeballt ınd zu Boden gesunken waren, so dass die Bouillon in diesen Röhrchen dar erschien, während in den Kontrollröhrchen, welchen entweder kein Serum oder solches von Gesunden zugefügt war, die Bouillon auch nach lieser Zeit gleichmäßig getrübt blieb. Die zu diesen Versuchen nötigen Blutmengen verschaffte sich WIDAL durch Punktion einer Kubitalvene nittelst einer PRAVAZschen Spritze.

Zur Beschleunigung der Diagnose empfahl WIDAL den Eintritt des Phänomens unter dem Mikroskop zu beobachten. Er mischte zu diesem Zwecke 10 Tropfen der Typhusbouillon mit 1 Tropfen des Serums, fertigte von dieser Mischung einen hängenden Tropfen an und brachte liesen unter das Mikroskop. Mit dessen starker Vergrößerung (Oelimmersion) beobachtete er nun, dass die mit Typhusserum behandelten Typhusbazillen alsbald unbeweglich wurden und zusammenballten, während in nit normalem Serum angefertigten Kontrollpräparaten die Bazillen unbeeinflusst, frei beweglich und isoliert blieben. Da es zur Anstellung lieses Versuchs nur geringer Serummengen bedurfte, empfahl WIDAL, lie hierzu nötige Blutmenge den Patienten durch Einstich in die Fingeruppe zu entziehen, das so gewonnene Blut in einer kleinen Eprouvette gerinnen zu lassen, und das Serum auf diese Weise vom Blutkuchen u trennen. Schon in seiner ersten Mitteilung wies WIDAL darauf hin, lass auch angetrocknetes Blut bezw. Serum die Reaktion gebe.

Diese ersten Untersuchungen hatte WIDAL an 22 Typhuskranken, 6 Rekonvaleszenten und 11 Personen angestellt, die den Typhus bereits ängere Zeit zuvor überstanden hatten. Als Kontrollen dienten ihm 1 Gesunde. Während von den letzteren kein einziger einen positiven Ausfall der Reaktion gab, hatten von den Rekonvaleszenten nur 2 keine Reaktion; der eine von diesen war 8 Tage, der andere 24 Tage fieberfrei. Dagegen fiel die Reaktion bei allen Typhuskranken positiv aus, bei den meisten vom 7. oder 8. Krankheitstage ab, einmal bereits am . Tage nach dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome.

Wie nicht anders zu erwarten war, erregten diese Mitteilungen WIDALS las lebhafteste Interesse der Kliniker und der Bakteriologen und schon lie nächsten Monate brachten eine ganze Reihe von Veröffentlichungen, welche eine Bestätigung der Angaben WIDALS, wenn auch mit gewissen Einschränkungen enthielten.

Diese Einschränkungen betrafen einmal die Konstanz der Reaktion, sodann aber ihre diagnostische Verwertbarkeit.

Schon die ersten Untersucher, die über die WIDALsche Reaktion an einem größeren Krankenmaterial Beobachtungen anstellen konnten, LICHTHEIM[121] und BREUER[22], erwähnen, dass die Reaktion bei ausgesprochenen Typhen während der ganzen Dauer der Krankheit und auch im Rezidiv fehlen kann. Die gleiche Beobachtung machten HAUSHALTER[53], DURHAM[51], STERN[178], HIPPIUS[220], SINIEW[170], BERGHINZ[12], BORMANS[21], BIEBERSTEIN[17] (1 Fall unter 101 Typhen), BUSCH[29], späterhin WIDAL[197] selbst (1 Fall unter 177 Typhen) KASEL & MANN[100] (2 Fälle), KÖHLER[108] (1 Fall unter 98 Typhen) und DOMBROWSKI[44]. Andererseits berichten einige Untersucher über ein relativ spätes Auftreten der Reaktion. So fand sie LEUBE einmal erst am 18. Krankheitstage und KÖHLER[108] fand sie in 2 Fällen am 15. Tage noch nicht, wohl aber am 2. bezw. am 40. Tage.

Sind diese Fälle im allgemeinen auch Ausnahmen, so

weisen sie doch darauf hin, dass ein negativer Ausfall der WIDALschen Reaktion nicht diagnostisch gegen das Vorhandensein eines Typhus spricht.

KAYSER[102] fand in einem Falle von Mischinfektion mit Typhusbazillen und Staphylokokken Fehlen der WIDALschen Reaktion. Da bei experimenteller Infektion von Tieren mit Gemischen von Typhusbazillen und Staphylokokken bisweilen die Bildung von Typhusagglutininen im Blute der Versuchstiere nur sehr gering war, so empfiehlt KAYSER, in solchen Fällen von Typhus ohne WIDALsche Blutreaktion auf Mischinfektionen zu fahnden.

In der Regel tritt das Phänomen nach Angabe der meisten Untersucher am 7.—10. Tage nach Beginn der Krankheit in die Erscheinung, ja die Fälle sind gar nicht selten, in denen schon in den ersten Tagen der Krankheit die WIDALsche Reaktion beobachtet worden ist, zu einer Zeit, in der die klinischen Erscheinungen noch so unsicher waren, dass nur dem positiven Ausfall der Reaktion die frühzeitige Diagnose der Krankheit zu danken war. So fand C. FRÄNKEL[68] die Reaktion einmal am 2. Fiebertage; WEINBERG[194] sah einmal am 4. und dreimal am 5. Krankheitstage positiven Widal, KÖHLER[108] fand die Reaktion einmal am 3. Tage nach Auftreten der ersten Erscheinungen. Verfasser fand einmal bei einem vierjährigen Knaben am 5. Tage nach Auftreten der ersten Symptome eine makroskopisch positive Reaktion bei der Serumverdünnung von 1:500 sowie eine gleich starke WIDALsche Reaktion bei einem jungen Mädchen, in dessen Familie vier Typhusfälle vorgekommen waren, während die genaueste Examination des blühend gesund aussehenden Mädchens nicht das leiseste Symptom einer bestehenden oder überstandenen Typhuserkrankung ergab. In diesem wie auch in dem zuerst erwähnten Falle ließ der Nachweis von Typhusbazillen in den Stuhlgängen der betreffenden Individuen keinen Zweifel über den Zusammenhang der Blutreaktion mit der thatsächlich erfolgten Infektion aufkommen.

Ebenso wechselnd, wie das Agglutinationsphänomen im Blute in die Erscheinung tritt, verschwindet es auch wieder aus ihm. Die höchsten Werte erreicht die Agglutinationskraft des Blutserums gewöhnlich in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz; Agglutinationswerte des Serums von 1:1000 ja 1:2000 (bei makroskopischer Beurteilung des Phänomens) sind in dieser Zeit nichts Seltenes. FÖRSTER[66] will den Wert 1:5000 und JÜRGENS[99] sogar einmal den Titer 1:15000 (allerdings mikroskopisch) beobachtet haben.

Auf dieser Höhe hält sich der Agglutinationswert des Serums jedoch nur kurze Zeit und sinkt dann ziemlich schnell ab. Ausnahmsweise kann dieses Sinken schon während der Fieberperiode der Krankheit eintreten (WIDAL[195], KÖHLER[108]). In der Regel geht es in den ersten Monaten nach der Entfieberung vor sich, teils ganz allmählich, teils recht schnell. Verfasser beobachtete einmal bei einem Typhusrekonvaleszenten innerhalb 14 Tagen von der 6.—8. Woche nach der Entfieberung ein Herabgehen des Agglutinationstiters seines Serums von 1:1000 bis auf 1 : 50. Doch kommt es vor, dass sich das Agglutinationsvermögen des Serums in der Verdünnung 1:50 und höher, noch monate- und jahrelang erhält. So fand KÖHLER[108] bei seinen Patienten Agglutinationswerte von 1 : 160 bis zu 8 Monaten, von 1 : 80 bis zu $1^1/_2$ Jahren erhalten. FRÄNKEL[68] fand noch $3^1/_2$ Jahre nach überstandenem Typhus den Agglutinationswert 1:50. Eine gleich hohe Agglutinations-

wirkung des Serums (makroskopisch beobachtet) fand Verfasser bei zwei Frauen, die $7^1/_2$ bezw. 11 Jahre zuvor, wie die Aerzte, welche die Frauen s. Z. behandelt hatten, noch bestätigen konnten, gleichzeitig mit anderen Familienmitgliedern an klinisch sicheren Typhen gelitten hatten.

In zweiter Linie betrafen die Einwände die Beweiskraft, die Spezifizität der Reaktion. WIDAL hatte die Agglutinationswirkung eines Krankenserums in der Verdünnung 1:10 als beweisend für Typhus angesehen. GRUBER[75] hatte dagegen schon bei seiner ersten Publikation über die Agglutination darauf hingewiesen, dass auch normales menschliches Serum in stärkerer Konzentration Typhusbazillen zu agglutinieren imstande sei. Ebenso machten GRÜNBAUM[77] und STERN[177] darauf aufmerksam, dass auch das Serum von Gesunden oder nicht an Typhus leidenden Kranken die Erscheinung bieten kann. Ihnen schlossen sich eine ganze Reihe von Autoren an, unter ihnen DU MESNIL DE ROCHEMONT[132], LEVY[121], MEUNIER[136], HAEDKE[80], KASEL & MANN[100], SKLOWER[172], KOLLE[110], KÜHNAU[117], FÖRSTER[66], VAN OORDT[143], KÖHLER[108] und DOMBROWSKI[44]. KASEL & MANN sahen bei 2 Fällen von krupöser Pneumonie Agglutination von Typhusbazillen durch Verdünnungen ihres Serums von 1:50. SKLOWER und FÖRSTER fanden bei Gesunden Agglutination bis 1:40, VAN OORDT denselben Wert bei einem Patienten mit Meningitis. GRÜNBAUM[79] und KÖHLER[108, 109] heben hervor, dass besonders bei Ikterischen der Agglutinationswert des Blutserums gegenüber Typhusbazillen bisweilen gesteigert sei, doch nicht über 1:40 (KÖHLER). ECKARDT[54] will bei Ikterischen bisweilen noch in der Serumverdünnung 1:100 Agglutination von Typhusbazillen beobachtet haben.

Auf Grund solcher Beobachtungen wollen diese Autoren die Blutreaktion als für Typhus beweisend erst ansehen, wenn sie noch in erheblich stärkeren Verdünnungen des Serums eintritt, als dies WIDAL angab. So schlagen als untere Grenze GRÜNBAUM[77] die Verdünnung 1:32, STERN[177] und KOLLE[110], 1:30, FRÄNKEL[68] und KÖHLER[108] 1:50, BRUNS & KAYSER[26] 1:75 vor.

Viel schwerer als die Beobachtung, dass auch das Serum normaler Menschen oder wenigstens nicht an Typhus leidender Kranker Typhusbazillen bisweilen in schwächeren Verdünnungen zu agglutinieren vermochte, wog die Beobachtung, dass das Serum von Typhuskranken oft in den obengenannten Verdünnungen auch auf andere, vom Typhusbacillus differente Bakterien agglutinierend wirkte. So teilten bald nach WIDALS erster Veröffentlichung ACHARD & BENSAUDE[3], sowie GILBERT & FOURNIER[73] mit, dass der NOCARDsche Bacillus der Papageienkrankheit durch Typhusserum agglutiniert werde, eine Thatsache, die auch WIDAL bestätigte. Umgekehrt konnten WIDAL & SICARD[199] den Nachweis liefern, dass auch das Serum psittakosisimmuner Tiere den Typhusbacillus agglutinierte. Allerdings sollten beide Reaktionen schwächer sein als die Wirkung eines Typhusimmunserums auf Typhusbazillen. Weiterhin fand sich eine agglutinierende Einwirkung von Typhusserum auf den Bacillus enteritidis Gärtner (DURHAM[52], DE NOBELE[142]) und auf den Bacillus faecalis alcaligenes (PETRUSCHKY[145]). Aber auch hier war die Einwirkung auf den Typhusbacillus stets weitaus energischer als auf den anderen Mikroorganismus. Nur in einem Falle fand DE NOBELE, dass ein Bacillus der Fleischvergiftung von einem Typhusserum ein wenig höher agglutiniert wurde als der Typhusbacillus. V. DRIGALSKI[46] hat bei einer großen Anzahl von Untersuchungen, welche er bei vereinzelt und epidemisch aufgetretenen Fällen von Fleischvergiftungen

anzustellen Gelegenheit hatte, niemals eine störende Mitagglutination der Bakterien der Fleischvergiftung mit Typhusserum oder umgekehrt beobachtet, so dass er die Gefahr einer Verwechslung dieser Krankheiten auf Grund der Serumreaktion für sehr gering hält. In gleichem Sinne äußert sich FISCHER[65] bezüglich der Mitagglutination der Bakterien der Fleischvergiftung durch Paratyphusserum. ECKARD[54] fand stark positiven Widal (1:1000) bei der Prüfung der Sera von zwei an WEILscher Krankheit leidenden Individuen. Da sich diese Serumreaktion bei beiden auch noch längere Zeit während der Rekonvaleszenz und nach vollständiger Erholung nachweisen ließ, so sieht ECKARDT in dieser Erscheinung eine Stütze für die mehrfach ausgesprochene Vermutung, dass die WEILsche Krankheit eine besondere Form des Typhus abdominalis sei. Auch ZUPNIK[205] fand in 4 Fällen von WEILscher Krankheit positive WIDALsche Reaktion, sieht jedoch in diesem Umstand im Gegensatz zu ECKARDT keinen Beweis für die Identität der WEILschen Krankheit mit dem Typhus abdominalis.

Vor allem wird aber die Einwirkung des Blutserums von Typhösen auf die verschiedenen zur engeren Familie des Bacterium coli gehörigen Mikroorganismen gegen die Beweiskraft der WIDALschen Reaktion herangezogen. Die Zahl der Arbeiten, welche sich mit der Agglutination des Bacterium coli durch das Serum Typhöser beschäftigen, ist ungeheuer groß, eine Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse dieser Veröffentlichungen bringt KÖHLER in seiner ausführlichen Arbeit über das Agglutinationsphänomen[105]. Er zieht auch mit BIEBERSTEIN[17] den einzig richtigen Schluss aus der großen Zahl sich widersprechender Meinungen, nämlich den, dass das Serum eines Typhösen oder Typhusrekonvaleszenten nicht zur Identifizierung oder Differenzierung von Bakterien verwandt werden darf.

Die Frage nach dem Wert der WIDALschen Reaktion haben alle jene Arbeiten ebensowenig gefördert, wie die zahlreichen Arbeiten, die die Frage nach dem Wesen und nach der Spezifizität der Reaktion auf Grund der Erscheinung beleuchten wollen, dass auch die verschiedensten chemischen Reagentien auf die Typhusbazillen eine zusammenklumpende (agglutinierende?) Einwirkung ausüben können. Im Gegenteil, sie haben diese Frage derart verwirrt, dass ein Unbefangener heute kaum imstande sein dürfte, sich aus der Litteratur ein klares Bild über die praktische Verwertbarkeit der WIDALschen Reaktion zu schaffen. Wie Resignation mutet es an, wenn STERN[179], dem wir eine ganze Reihe sehr fleißiger, guter Arbeiten über die WIDALsche Reaktion und ihre diagnostische Verwertbarkeit verdanken, in einer neueren Publikation[179] auf diesem Gebiete den Satz aufstellt, dass die WIDALsche Reaktion bei der Typhusdiagnose keine größere Beweiskraft hat, als die übrigen als sogenannte Kardinalsymptome bekannten klinischen Zeichen des Typhus, von denen eben kein einziges für sich allein die Diagnose »Typhus« sichern kann.

Wollen wir uns auf einen streng wissenschaftlichen Standpunkt stellen, so müssen wir allerdings zugeben, dass der WIDALschen Reaktion eine strenge Spezifizität im chemischen Sinne nicht eigen ist; doch teilt die Agglutination dieses Schicksal mit den meisten, wenn nicht allen biologischen oder biochemischen Reaktionen. Wollte man aber deshalb der WIDALschen Reaktion ihre Beweiskraft absprechen und den eben geschilderten STERNschen Standpunkt verallgemeinern, so hieße das eine wertvolle diagnostische Methode auf dem Altar der Wissenschaft opfern

und dem praktischen Typhusdiagnostiker ein Kriterium rauben, das ihn, wenn es positiv vorhanden ist, zu der sicheren Diagnose einer Typhuserkrankung berechtigt. Die Frage, auf die es hier nur ankommt, ist die: was soll oder darf vom Standpunkt des Praktikers aus als positive WIDALsche Reaktion betrachtet werden? Bevor wir an die Beantwortung dieser Frage gehen, müssen wir uns noch mit zwei Punkten beschäftigen, welche für ihre Beantwortung von Wichtigkeit sind.

In der bisherigen Besprechung haben wir den Paratyphusbacillus nicht erwähnt. Es ist dies geschehen, weil dieser Verwandte des Typhusbacillus nicht nur in seinen klinischen Aeußerungen, sondern auch serodiagnostisch dem Typhusbacillus ganz besonders nahesteht, so dass es gerechtfertigt erscheint, ihn besonders zu besprechen.

KURTH[118] sagt bei der Beschreibung seines Bacillus Bremensis febris gastricae, dass weder dieser durch das Serum von Typhuskranken noch umgekehrt Typhusbazillen durch das Serum von an Febris gastrica Leidenden irgend wie nennenswert agglutiniert würden. HÜNERMANN[90] dagegen erwähnt gelegentlich der Beschreibung des Saarbrückener Stäbchens, welches, wie der KURTHsche Bacillus mit dem Paratyphusbacillus B von SCHOTTMÜLLER identisch ist, dass das Blutserum seiner Patienten neben einer starken Agglutinationsreaktion (1:1000 und höher) gegenüber dem krankmachenden Bakterium zu 42% auch eine schwächere Reaktion (1:100) gegenüber dem Typhusbacillus gezeigt habe. Den gleichen Befund beschreiben CONRADI, V. DRIGALSKI & JÜRGENS[38]; sie fanden bei fünf ihrer Paratyphuskranken zum Teil schon in einem frühen Stadium der Krankheit eine Mitagglutination der Typhusbazillen durch Verdünnung des Serums der Kranken von 1:100, in einem Falle sogar von 1:500. Ueber eine ähnliche Beobachtung bei Seris von Paratyphuskranken berichten SION & NEGEL[171], hier wurden Typhusbazillen noch in Serumverdünnungen von 1:50 mitagglutiniert. FISCHER[65] sah dagegen, wie KURTH, keine erhebliche Beeinflussung der Typhusbazillen durch das Serum von Paratyphuskranken und -rekonvaleszenten.

DE FEYFER & KAYSER[63] beobachteten bei Gelegenheit einer Paratyphusendemie in Eibergen in Holland einen Kranken, dessen Blutserum sowohl Paratyphusbazillen als auch Typhusbazillen gleich hoch agglutinierte. Da das Blutserum nach dem Ausschütteln mit der einen Bakterienart seinen Titer gegenüber der anderen vollständig bewahrte, so glaubten sich DE FEYFER & KAYSER nach dem Vorgange CASTELLANIS[52] zu dem Schlusse berechtigt, dass in diesem Falle eine Mischinfektion mit Typhus- und Paratyphusbazillen vorlag (s. a. u.).

BRUNS & KAYSER[26] machten ferner die Beobachtung, dass in dem Serum typhusimmunisierter Tiere auch die Agglutinationskraft gegenüber Paratyphusbazillen und umgekehrt in dem Serum paratyphusimmuner Tiere die Agglutinationskraft auch gegen Typhusbazillen gesteigert sei. Stets aber erwies sich der Titer der Sera dem homologen Bakterium gegenüber beträchtlich höher als gegenüber dem heterologen Stamm. JÜRGENS[99] hat dagegen an dem großen Typhuskrankenmaterial, welches ihm als Mitglied der Kommission zur Bekämpfung des Typhus im Regierungsbezirk Trier zur Verfügung stand, die Beobachtung gemacht, dass in nicht ganz seltenen Fällen bei bakteriologisch einwandfreien Typhusfällen neben einer positiven WIDALschen Reaktion eine Agglutinationswirkung des Blutserums auf Paratyphusbazillen bestand, welche bisweilen sogar stärker war als die Reaktion gegen Typhusbazillen, und dass umgekehrt in dem Serum einiger Paratyphuskranker neben einer

starken Paratyphusreaktion eine erhebliche Typhusreaktion vorhanden war. Eine Bestätigung dieser Angaben von JÜRGENS bringen STERN[179] und KORTE[112] auf Grund ihrer Beobachtungen an Typhuskranken der Breslauer Klinik, sowie v. DRIGALSKI[47] aus der Saarbrückener Untersuchungsanstalt. Auch Verfasser kann über die gleiche Beobachtung an einer Anzahl von Seris von Typhus- und Paratyphuskranken berichten. Immerhin scheint dieser Befund einer die sichere Diagnosenstellung beeinträchtigenden Doppelreaktion im Verhältnis zu dem einer ganz eindeutigen Einwirkung von Typhus- oder Paratyphusseris auf den der vorliegenden Erkrankung homologen Mikroben allein ein seltener zu sein.

Um auch in diesen Fällen mit zweifacher Agglutinationswirkung auf Grund der Serumreaktion zu einer Entscheidung über den thatsächlichen Infektionserreger zu kommen, schlagen JÜRGENS[99], DE FEYFER & KAYSER[63], R. STERN[179] und KORTE[112] nach dem Vorgange A. CASTELLANIS[12] vor, mit einer der beiden Bakterienarten das in Frage stehende Serum abzusättigen und nun nach Abzentrifugieren der eingesäten Bakterien das Serum gegen die andere Bakterienart zu prüfen. Es soll nämlich bei der Behandlung solchen Serums mit dem wirklichen Infektionserreger außer dem für diesen spezifischen (Haupt-) Agglutinin auch das die Agglutination des bei der Infektion nicht beteiligten Mikroben veranlassende (Neben-) Agglutinin mit entfernt werden; eine Absättigung mit dem letzteren Parasiten dagegen soll nur das Nebenagglutinin aus dem Serum entfernen, während das Hauptagglutinin unverändert darin bleibt. Dieser Ansicht steht jedoch die von POSSELT & v. SAGASSER[158] gegenüber, welche bei derartigen Absättigungsversuchen, die sie an künstlichen Immunseris mit Typhus-, Cholera-, Coli- und Dysenteriebazillen vornahmen, feststellen konnten, dass nach Absättigung eines Immunserums mit dem homologen Bakterium zwar das Hauptagglutinin entfernt werden konnte, die Nebenagglutinine jedoch nicht nur keine Verringerung zu erfahren brauchten, sondern unverändert bleiben oder sogar eine nicht unerhebliche Steigerung erfahren konnten, ebenso wie sie durch Absättigen der Nebenagglutinine bisweilen eine Verstärkung des Hauptagglutinins erzielten. Wenn demnach DE FEYFER & KAYSER in einem ihrer Fälle deshalb eine Mischinfektion mit Typhus- und Paratyphusbazillen diagnostizieren, weil das Serum des betreffenden Patienten nach der Absättigung mit Paratyphusbazillen noch Typhusbazillen in gleicher Stärke wie vor der Absättigung agglutinierte, so erscheint diese Annahme etwas willkürlich, da sie den Beweis für die Richtigkeit ihrer Ansicht, den bakteriologischen Nachweis der beiden Bakterienarten in den Dejektionen oder im Blute des Patienten, schuldig bleiben.

Untersuchungen, welche Verfasser an Patienten auszuführen in der Lage war, deren Serum eine gleich starke Agglutinationsreaktion gegenüber Typhus- und Paratyphusbazillen zeigte, ergaben bisher stets nur die Anwesenheit eines der beiden Mikroben und zwar teils des Typhus-, teils des Paratyphusbacillus. Ausgeschlossen ist es selbstverständlich nicht, dass eine solche Doppelreaktion des Blutserums auch einmal durch eine Mischinfektion mit beiden Mikroben hervorgerufen wird, ebenso wie gleichzeitige Infektionen mit Dysenterie- und Typhusbazillen bekannt sind[10].

Eine weitere Frage, über welche leider noch gar keine Einheitlichkeit erzielt worden ist, ist die nach der Ausführung und Beurteilung der WIDALschen Reaktion.

Ganz ungenaue Resultate liefert die von E. PFUHL[155] und PICK[156] empfohlene, aber auch von WIDAL[195], STERN[175] u. a. als brauchbar er-

wähnte Methode, einen Tropfen des zu untersuchenden Blutes an ein Deckglas (PFUHL) oder einen Papierstreifen (PICK) anzutrocknen und zur Untersuchung mit Bouillon oder Kochsalzlösung aufzulösen. PFUHL kratzt dabei das angetrocknete Blut ab, wiegt und verdünnt es dann entsprechend. Ein genaueres Arbeiten gestattet schon eine andere gleichfalls von PFUHL empfohlene Methode, bei der ein Blutstropfen in der Vertiefung eines Hohlobjektträgers aufgefangen und mit der 10fachen Menge Kochsalzlösung vermischt wird. Nach Absitzenlassen der Blutkörperchen legt man dann mit der klaren überstehenden Flüssigkeit hängende Tropfen an, die mit Typhusbouillon zu gleichen Teilen versetzt werden.

Heutzutage dürfte es jedoch wohl stets möglich sein, durch Einstich in das Ohrläppchen und Auffangen des austretenden Blutes mittelst eines Kapillarröhrchens bezw. durch Venepunktion oder einen Schröpfkopf so viel Blut zu gewinnen, dass die nach Trennung des Blutkuchens vom Serum gewonnene Serummenge ein genaues quantitatives Arbeiten ermöglicht.

HAEDKE[60] und STERN[179] machten die Beobachtung, dass das Blutserum 24 Stunden nach der Blutentnahme besser wirkt als ganz frisch verwandt, eine Erscheinung, die auch VOLK & DE WAELE[187] bei frischen Seris von typhuskranken Menschen und Immuntieren sahen, ohne indessen eine völlig befriedigende Erklärung für das Phänomen geben zu können. Sie stellen jedoch weitere Untersuchungen über diese »Hemmungserscheinung« in Aussicht.

Bezüglich des zur Anstellung der WIDALschen Reaktion zu verwendenden Bakterienmaterials stimmen alle Untersucher darin überein, dass möglichst 18—20stündige Kulturen eines nicht zu lange auf künstlichen Nährböden fortgezüchteten Typhusstammes verwandt werden sollten. Während aber KOLLE[110] die Verwendung lebender Agarkultur empfiehlt, weil diese allein die Verwendung stets gleicher Mengen (1 Oese = 2 mg) Typhuskultur und dadurch ein genaues quantitatives Arbeiten ermöglichen, verwenden WIDAL[195], STERN[177], KÖHLER[108], E. PFUHL[155], BRUNS & KAYSER[26] u. a. lebende Bouillonkulturen. WIDAL[196] und FÖRSTER[66] verwandten auch durch Formol abgetötete Typhusbouillonkulturen und die gleiche Methode empfiehlt PRÖSCHER[159] auf Veranlassung M. NEISSERS. Nach STÄUBLI[173] leidet durch die Formalinbehandlung die Agglutinabilität der Typhusbazillen; auch klumpen die formalinierten Bakterien gern zusammen, so dass man gezwungen wird, die Aufschwemmungen häufig zu filtrieren, wodurch jedesmal natürlich die Bakteriendichte verringert wird. FICKER[64] hat neuerdings eine Emulsion abgetöteter Typhusbazillen hergestellt, mit welcher er dem praktischen Arzte ein lange Zeit unverändert haltbares und dabei ungefährliches »Diagnosticum« bietet. MEYER[137] sowie ELJASZ-RADZIKOWSKI[58] u. a. wollen mit diesem FICKERschen Typhus-Diagnosticum gute Resultate gehabt haben.

Behufs Ausführung der Reaktion impft E. PFUHL[155] einen hängenden Tropfen der zu prüfenden Serumverdünnung mit einer Nadelspitze voll Typhusagarkultur oder er mischt einen Tropfen der Serumverdünnung mit der gleichen Menge Typhusbouillonkultur; er beobachtet das Eintreten des Phänomens alsdann im hängenden Tropfen mikroskopisch mit Oelimmersion. Gleichfalls die mikroskopische Beurteilung des Phänomens schlagen WIDAL[195], GRUBER & DURHAM[74], STERN[177, 179], KÖHLER[108] u. a. vor, sie mischen jedoch das zu prüfende Serum mit der Typhusbouillonkultur im Reagenzglase und verbringen einen hängenden Tropfen

der Mischung unter das Mikroskop. Dabei wollen eine ganze Reihe von Untersuchern, unter ihnen STERN[117], KÖHLER[108], JUREWITSCH[95] und JÜRGENS[99] einen positiven Ausfall der Reaktion anerkennen, wenn sie mikroskopisch Häufchen von 3—4 bezw. 6 (JUREWITSCH) Typhusbazillen erblicken. Mit Recht bezeichnen C. FRÄNKEL[68], BREUER[22], HAEDKE[80] und MARX[131] die mikroskopische Methode als sehr unsicher und zu Irrtümern verführend, da eine ganze Reihe von Umständen eine solche leichte Zusammenklumpung der Bakterien begünstigen können (LEVY & GIESSLER[122], FRÄNKEL[68], RENON[161]). DU MESNIL DE ROCHEMOND[132] will neben der mikroskopischen Untersuchung stets auch eine makroskopische Probe anstellen.



Fig. 1. Gleichmäßige Verreibung von Typhuskultur in einem hängenden Tropfen bei schwacher Vergrößerung (etwa 80fach).

Steht nur wenig Serum zur Verfügung, so lässt es sich nicht umgehen, bei Verwendung der schwächeren Serumverdünnungen die Agglutination im hängenden Tropfen zu prüfen (MARX[131]), den man mit einer Nadelspitze voll Typhuskultur impft, so dass der Tropfen eben leicht milchig getrübt erscheint. Zur Kontrolle des Eintritts der Agglutination muss man sich hier starker Lupen oder schwacher mikroskopischer Vergrößerung (KOLLE[111], HETSCH[86]) bedienen. Starke mikroskopische Vergrößerung ist aus dem oben angeführten Grunde zu vermeiden. Den Vorgang der Agglutination, wie er sich bei dieser Methode dem Auge des Untersuchers darbietet, mögen die Figuren 1 bis 3 veranschaulichen, welche die drei Hauptphasen des Phänomens (1. die gleichmäßige Verreibung der Kultur, 2. die beginnende und 3. die vollendete Agglutination darstellen.



Fig. 2. Beginnende Agglutination von Typhusbazillen im spezifischen Serum; im hängenden Tropfen bei schwacher Vergröß. (etwa 80fach).

PRÖSCHER[159] und B. FISCHER[65] empfehlen, die Agglutination im Blockschälchen anzusetzen, und nach 2stündigem Aufenthalt der Schälchen im Brütofen mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskops zu beobachten.

Wenn irgend möglich wollen PFEIFFER & KOLLE[150] die makroskopische Beurteilung des Phänomens und Anstellung der quantitativen Agglutination

n Reagenzglase geübt wissen. Sie verreiben dabei stets in 1 ccm der u prüfenden mit 0,85 proz. Kochsalzlösung hergestellten Serumverdünung 1 Normalöse = 2 mg einer 18stündigen Agarkultur. Der allmähiche Eintritt der Häufchenbildung, das deutlich erkennbare Wachsen ler Bakterienhäufchen sowie die durch Zubodensinken der Häufchen ewirkte Klärung der Serumverdünnung sind ganz charakteristische Erscheinungen, zu deren Beobachtung man der Hilfe des Mikroskops entbehren kann. KIRSTEIN[103], der neuerdings vergleichende Untersuchungen über die gebräuchlichsten Methoden der Agglutination gemacht hat, empfiehlt gleichfalls die makroskopische Beurteilung der Agglutination, die er in spitz ausgezogenen Röhrchen vornimmt. v. DRIGALSGI[47] setzt die Agglutinationsprobe in spitz zulaufenden Zentrifugenröhrchen an, um den flockigen Bodensatz besser beobachten zu können.

Wenn KORTE[112] gegen die makroskopische und zu Gunsten der mikroskopischen Beurteilung der Agglutination die Beobachtung anführt, dass bisweilen die makroskopischen Titer eines Typhusserums für Typhus- und Paratyphusbazillen gleich hoch liegen, während bei mikroskopischer Betrachtung die Agglutination der Typhusbazillen noch in wesentlich stärkeren Verdünnungen desselben Serums erfolge als die der Paratyphusbazillen, so steht dem die entgegengesetzte Beobachtung von JÜRGENS[99] gegenüber. Vergleichende Untersuchungen anderer Autoren (BRUNS & KAYSER[26]) haben zudem gelehrt, dass nur in seltenen Fällen bei excessiv hohem Agglutinationstiter die Bestimmung der Agglutinationsgrenze bei makroskopischer und mikroskopischer Beurteilung des Phänomens verschiedene Werte ergeben kann. Darin stimmen alle Untersucher überein, dass Brütofentemperatur den Eintritt und Ablauf der Agglutination von Typhusbazillen unterstützt, und dass es deshalb zweckmäßig ist, die zu prüfenden Proben nach dem Vorschlage R. STERNS[178] für 1—2 Stunden in den Brütofen zu setzen.*)

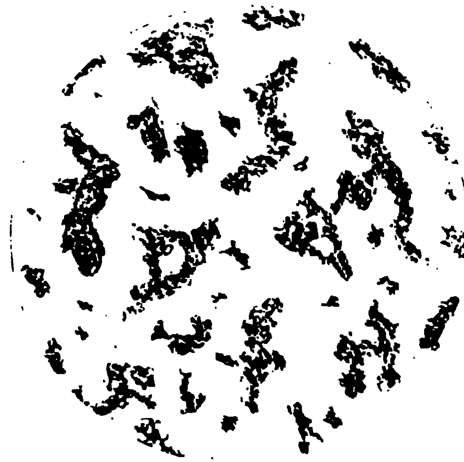


Fig. 3. Vollendete Agglutination von Typhusbazillen im spezifischen Serum; im hängenden Tropfen bei schwacher Vergrößerung (etwa 80fach).

ASAKAWA[4] empfiehlt neuerdings, die Röhrchen mit der Bakterienserumaufschwemmung in eine Kältemischung zu tauchen und so zum Gefrieren zu bringen. Auf diese Weise soll das Phänomen, falls es überhaupt in der verwandten Serumverdünnung auftritt, nach dem Wiederauftauen des Röhrchens, d. h. in längstens $^1/_4$ Stunde, vollkommen ausgebildet sein. KIRSTEIN[103] hat keine guten Resultate mit der Methode gehabt.

*) Für die Agglutination von Paratyphusbazillen erwies sich dem Verf. Brütfentemperatur des öfteren als direkt störend. Die Reaktion war hier in der Regel bei Zimmertemperatur in 15—20 Minuten vollständig beendet.

Wenden wir uns nun zu der Frage, welche Methode für die Anstellung der WIDALschen Reaktion die besten Resultate zeitigt, und wie wir die WIDALsche Reaktion praktisch zu verwerten haben, so ist zunächst zu sagen, dass jeder mit der Methode die besten Resultate haben wird, auf die er sich gründlich eingearbeitet hat. Ebenso wird jeder mit seiner Methode Werte erhalten, welche untereinander gut vergleichbar sind. Aber schon, wenn man die Resultate zweier Untersucher, welche mit verschiedenen Methoden arbeiten, vergleichen will, stößt man auf nicht unerhebliche Schwierigkeiten. Für die Diagnose der Cholera hat das preußische Kultusministerium durch Aufstellung bestimmter Vorschriften[111] dafür gesorgt, dass möglichst gleichwertige und deshalb gut vergleichbare Resultate erzielt werden (s. auch den entsprechenden Abschnitt im Kapitel Choleraimmunität). Es wäre zu wünschen, dass die dort aufgestellten Gesichtspunkte auch für die Anstellung der WIDALschen Reaktion und überhaupt für die Ausführung der Agglutination bei Typhus Anwendung fänden. Schon wenn in allen Veröffentlichungen über Typhusagglutination neben vielleicht sonst bevorzugter Titerangabe stets die makroskopisch feststellbare Grenze der Agglutinationskraft eines Serums angegeben würde, so würde dies einen nicht zu unterschätzenden Gewinn für die Vergleichung der einzelnen Angaben untereinander bedeuten.

Um die Diagnose eines Typhus auf Grund der WIDALschen Reaktion zu stellen, darf man sich nicht damit begnügen, nur Typhusbazillen zur Untersuchung des zu prüfenden Serums heranzuziehen und womöglich nur eine oder zwei Verdünnungen dieses Serums zu prüfen, welche ungefähr dem Grenzwerte entsprechen, bei welchem die Agglutinationsfähigkeit des normalen Menschenserums nicht mehr in Frage kommt. Vielmehr müssen wir hier mit POSSELT & v. SAGASSER[158], R. STERN[179], ZUPNIK & POSNER[209] und HETSCH[86] verlangen, dass in jedem Falle mit allen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Mikroorganismen die Agglutinationskraft der zu prüfenden Serums festgestellt und das Serum bis zur Titergrenze geprüft wird. Wo also außer Typhus noch Paratyphus oder eine Fleischvergiftung in Frage kommt, muss das Serum des Kranken außer mit Typhusbazillen auch mit diesen anderen ätiologisch in Frage kommenden Bakterien austitriert werden.

Erweist sich so das Blutserum eines typhusverdächtigen Kranken oder Rekonvaleszenten bei makroskopischer Beurteilung der Agglutination noch in der Verdünnung 1 : 100 und darüber allein gegen Typhusbazillen deutlich wirksam, während sein Agglutinationstiter für andere differentialdiagnostisch noch in Betracht kommende Bakterien erheblich unter diesem Werte bleibt, so darf nach des Verfassers Erfahrung ohne die Gefahr eines Fehlschlusses die Diagnose auf Typhus gestellt werden.

Ist dagegen der Agglutinationswert eines Serums niedrig (makroskopischer Titer kleiner als 1 : 100) so empfiehlt es sich die WIDALsche Reaktion nach einigen (2—3) Tagen mit einer neuen Blutprobe zu wiederholen. Nur für die seltenen Fälle, in welchen ein Serum annähernd gleich hohe Titer (1 : 100 und mehr) für mehrere Mikroorganismen zeigt, bleibt der Satz STERNS[67] zu Recht bestehen, dass die WIDALsche

Reaktion den Nachweis der Mikroorganismen nicht ersetzen kann; hier wird man für eine exakte Diagnose diesen Nachweis nicht entbehren können.

Eine prognostische Bedeutung für den Verlauf und den Ausgang der Erkrankung kommt der WIDALschen Reaktion nach unseren heutigen Kenntnissen nicht zu, da sie einerseits in leichten, gutartig verlaufenden Fällen fehlen, andererseits in schweren, tödlich verlaufenden bis zum Ende unverändert bestehen (FÖRSTER[66], THIERCELIN & LENOBLE[132], STERN[178]) und auch im Blute der Typhusleichen nachgewiesen werden kann (STERN[176]). Ob eine Beobachtung TROUSSAINTS[186] einmal prognostische Verwertung wird finden können, muss vor der Hand dahingestellt bleiben. TROUSSAINT beobachtete nämlich, dass Typhusbazillen, welche er aus dem Blute solcher Typhuskranker züchtete, die später der Krankheit erlagen, von dem Serum der Patienten, von denen sie stammten, nicht agglutiniert, während Laboratoriumsstämme von diesem gut agglutiniert wurden, dass dagegen zwei Typhusstämme, welche aus dem Blute von später geheilten Patienten gezüchtet waren, von dem Serum dieser Patienten ebensogut agglutiniert wurden wie Laboratoriumsstämme.

b) Differentialdiagnostische Bedeutung der Agglutinationsreaktion.

Leistet die Agglutinationsreaktion somit für die Diagnose einer Typhuserkrankung vorzügliche Dienste, so ist sie andererseits für die Identifizierung verdächtiger Bakterien, welche morphologisch und kulturell alle Eigenschaften des Typhusbacillus zeigen, geradezu unentbehrlich geworden, um so mehr als auch avirulente Kulturen, mit denen die Anstellung des PFEIFFERschen Versuches nicht mehr gelingt, weil sie schon von dem normalen Serum der Versuchstiere abgetötet und zur Auflösung gebracht werden, mittelst der Agglutination durch ein hochwertiges künstliches Immunserum als Typhusbazillen identifiziert werden können. Stets müssen hierbei Kontrollproben mit entsprechenden Verdünnungen von normalem Serum derselben Tierspecies, von welcher das Immunserum stammt, angesetzt werden, um auszuschließen, dass die im Immunserum beobachtete Agglutination etwa eine Wirkung des normalen Serums auf den zu prüfenden Bakterienstamm ist; eine zweite Kontrolle wird zweckmäßig mit der zur Verdünnung des Serums benutzten physiologischen Kochsalzlösung oder Bouillon angesetzt, um eine etwaige Agglutinationswirkung des Verdünnungsmittels bezw. eine Pseudoagglutination, welche durch spontanes Zusammenklumpen oder schlechte Verreibbarkeit der zu prüfenden Bakterien bedingt sein könnte, auszuschließen.

Vorbedingung für die Ausführung der Agglutination ist der Besitz eines möglichst hochwertigen, einwandfrei gewonnenen, künstlichen Immunserums, dessen Agglutinationstiter mit Hilfe einer möglichst virulenten Typhuskultur bestimmt worden ist. Zur schnellen Orientierung behufs Auswahl verdächtiger Kolonieen, besonders von solchen, die im Oberflächenausstrich auf Agarplatten gewachsen sind, empfehlen v. DRIGALSKI & CONRADI[45] die orientierende Agglutination im hängenden Tropfen in einer schwachen Serumverdünnung, welche etwa dem 10 bis 50fachen des Serumtiters entspricht. Hat man sich durch Beschicken eines hängenden Bouillontropfens mit einer Spur einer verdächtigen Kolonie davon überzeugt, dass letztere aus lebhaft beweglichen Kurz-

stäbchen besteht, so impft man weiterhin gleichfalls auf dem Deckglas einen Tropfen der erwähnten schwachen Serumverdünnung mit einer Spur der Verdünnung und beobachtet nun die eventuell eintretende Agglutination. Tritt diese prompt in wenigen Sekunden auf und erweist sich durch das schnelle Wachsen der Bakterienhäufchen, die sich mit der schwachen Vergrößerung des Mikroskopes wie lockere Schneeflocken präsentieren (s. die Figuren 1—3 auf S. 865 f.) als echte Agglutination, so legt man mit dem Rest der Kolonie zur weiteren Prüfung eine Schrägagarkultur an. Es ist nicht empfehlenswert, wie dies BRUNS & KAYSER[26] vorschlagen, auf Grund einer solchen Agglutination in einer schwachen Serumverdünnung (BRUNS & KAYSER empfehlen bei einem Titer eines Serums von 1 : 5000 die Verdünnung 1 : 100 zu nehmen) eine endgültige Diagnose zu stellen, da, wie wir noch sehen werden, hierbei Irrtümer unterlaufen können. Vielmehr muss in jedem Falle auf diese orientierende Agglutination außer einer Prüfung der fraglichen Kultur in den gebräuchlichsten zur Differentialdiagnose des Typhusbazillus empfohlenen Nährmedien die genaue Austitrierung der Kultur mit stärkeren Verdünnungen des Testserums folgen. Zu diesem Zwecke wird eine größere Reihe fallender Serumverdünnungen nach einer der im vorigen Abschnitte beschriebenen Methoden mit der zu prüfenden Kultur beschickt; die Kulturserumgemische werden nach 1—2stündigem Aufenthalte im Brütofen untersucht, um festzustellen, bis zu welcher Serumverdünnung noch die Agglutination erfolgt (HETSCH[90]). Nur wenn diese annähernd dem (bekannten) Titer des Serums entspricht, darf die Agglutination als beweisend für Typhus angesehen werden (PFEIFFER & KOLLE[150], WASSERMANN[191], LIPSCHÜTZ[126]).

Kleine Unterschiede machen sich bei der Prüfung verschiedener Typhuskulturen mittelst der Agglutination stets bemerkbar. So sind vollvirulente Typhusbazillen schwerer agglutinabel als avirulente (KOLLE[110], MARX[131]), frisch aus dem Körper gezüchtete schwerer agglutinabel als längere Zeit auf künstlichen Nährsubstraten fortgezüchtete (COURMONT[41], BAIL[7] u. a.).

Von einigen Beobachtern wird aber auch berichtet, dass frisch aus dem menschlichen Körper gezüchtete Typhusbazillen vollständig inagglutinabel waren, jedoch nach mehrfachem Ueberimpfen auf künstliche Nährböden eine normale Agglutinabilität zeigten. So züchtete RODET aus den Milzen dreier Typhusleichen, WEENEY[193] aus der Galle eines an Typhus Verstorbenen, Typhusbazillen, welche anfangs von spezifischem Immunserum nicht oder nur sehr schwach agglutiniert wurden, später jedoch nach längerer Fortzüchtung auf künstlichem Nährboden eine normale Agglutinabilität zeigten. Ueber ähnliche Befunde berichten SACQUÉPÉE[164], REHUS und BANCEL. Neuerdings berichtet auch KIRSTEIN[103], dass er des öfteren aus den Stühlen und Urinen Typhuskranker Typhusbazillen gezüchtet hätte, welche trotz charakteristischen kulturellen Verhaltens nicht von einem hochwertigen Typhusimmunserum agglutiniert wurden. Erst nach mehrfachem Ueberimpfen auf künstliche Nährböden erlangten sie eine normale Agglutinabilität.

Dass leicht und schwer agglutinable Typhusbazillen bei einem Individuum sich nebeneinander finden können, beweist ein Befund von NICOLLE & TRENEL[120]. Diese beiden Forscher fanden in der Milz eines an Typhus Verstorbenen, ebenso auch in der Gallenblase eines künstlich mit Typhusbazillen infizierten Meerschweinchens neben leicht-

agglutinablen Typhusbazillen auch schweragglutinable. Die weitere Untersuchung der beiden Arten lehrte, dass die leichtagglutinablen Bakterien lebhaft beweglich waren, während die schweragglutinable Varietät sich als unbeweglich erwies. Wenige Ueberimpfungen auf gewöhnlichen Agar bewirken, dass der anfangs schwer agglutinable Stamm die normale Agglutinabilität erlangte. Genau den gleichen Befund hatte P. Th. Müller[138] bei Züchtung von Typhusbazillen aus der Milz einer Typhusleiche. Ebenso gewann Stern[179] aus dem Blute eines Typhuskranken zwei Arten von Typhusbazillen, eine, die gut agglutiniert wurde, und eine andere, die nur schwer agglutinabel war. Wie eine solche Herabsetzung der Agglutinabilität von frisch aus dem Körper isolierten Typhusbazillen zustande kommen kann, lehren uns Versuche von Bail[7], Walker[189], Hamburger[82], P. Th. Müller[138] und Kirstein[107].

Bail sah, dass Typhusbazillen, welche wenige Stunden im Meerschweinchenperitoneum verweilt hatten, durch ein sonst stark agglutinierendes Typhusimmunserum gar nicht oder nur sehr wenig beeinflusst wurden; er erklärt dieses Phänomen durch die Annahme, dass diese Bakterien im Tierkörper Vorstufen der Agglutinine, »Agglutinophore«, welche zwar die haptophore aber nicht die zymophore Gruppe des fertigen Agglutinins besitzen, an sich gerissen und so ihre haptophoren Gruppen verstopft hätten. Weiterhin konnte er, wie auch Walker, Müller und Kirstein Herabsetzung der Agglutinabilität an Typhusbazillen nachweisen, welche in schwachen Verdünnungen von Typhusimmunserum gewachsen sind. Hamburger wies dasselbe an Choleravibrionen nach. Während Walker, Müller und Hamburger geneigt sind, in diesem Phänomen eine echte Immunisierung der Typhusbazillen bezw. Choleravibrionen gegenüber der sie schädigenden Wirkung des Immunserums zu erblicken, wie dies Tromsdorf[185] und Cohn[37] auch für die Resistenz von in normalen Seris gewachsenen Typhusbazillen gegen die baktericide Alexinwirkung von normalen und Immunseris annehmen, glauben Bail und Kirstein, dass es sich auch hier nur um eine Besetzung der haptophoren Gruppen mit Agglutinophoren (syn. Agglutinoïden) handelt, zumal sowohl sie als auch die anderen drei Autoren sich davon überzeugen konnten, dass diese Herabsetzung der Agglutinabilität sehr schnell verschwand, wenn die betreffenden Typhusstämme wieder auf gewöhnlichen Nährböden weitergezüchtet wurden; schon nach wenigen Uebertragungen, oft schon nach der ersten, war die normale Agglutinabilität solcher Stämme wiederhergestellt. Kirstein konnte dabei zeigen, dass nicht alle untersuchten Typhusstämme bei diesen Versuchen sich gleich verhielten, bei einigen Stämmen gelang die Herabsetzung der Agglutinabilität überhaupt nicht. Wir würden also annehmen müssen, dass unter Umständen im Körper des kranken Menschen die in ihm vorhandenen Typhusbazillen Agglutinoïde an sich reißen und gegebenenfalls so bei der Züchtung zur Entstehung schwer agglutinabler Typhuskulturen führen können.

Doch scheint noch eine andere Möglichkeit für die Entstehung schwer agglutinabler Typhuskulturen bei Züchtung von Typhusbazillen aus dem Körper zu bestehen. Nicolle & Trenel[141] fanden, dass normal bewegliche und gut agglutinable Typhuskulturen beide Eigenschaften einbüßten, wenn man sie bei 42° C wachsen ließ, alsbald aber wieder in die frühere normale Modifikation übergingen, wenn sie wieder bei 36° C gezüchtet wurden. Es wäre hiernach also auch denkbar, dass hohe Fiebersteigerungen bei Typhuskranken zur Entstehung schwer aggluti-

nabler Varietäten des Typhusbacillus Veranlassung geben könnte Allem Anschein nach bilden aber solche schwer oder nicht agglutinab Typhusstämme große Seltenheiten.

Dass aber auch Zusätze zum Nährboden die normale Agglutinabilit der Typhusbazillen herabsetzen können, sahen WASSERMANN[191] bei d Verwendung stark alkalischer Nährsubstrate, LENTZ & TIETZ[120] bei d Benutzung eines Malachitgrünagars zur Anreicherung von Typh und Paratyphusbazillen, KIRSTEIN[103] bei Züchtung von Typhusbazill auf einem eiweißfreien Urinagar. Dagegen konnte der letztgenan Autor auch eine leichte Steigerung der Agglutinabilität bei Typh bazillen beobachten, die er 30 Minuten lang auf 52° C erwärmt hat oder die auf Kartoffeln fortgezüchtet waren, welchen 1 proz. Essigsä zugesetzt war. Sowohl die künstliche Herabsetzung wie auch die leic Steigerung der Agglutinabilität verlor sich jedoch in allen Fällen, so die betreffenden Stämme wieder auf gewöhnliche Nährböden übertrag wurden.

WASSERMANNS[191] Verdienst ist es, auf ein Verfahren hingewiesen haben, welches es ermöglicht, auch die eben besprochenen schwer o nicht agglutinierbaren Typhusstämme mittelst der in einem Typh immunserum enthaltenen Agglutinine zu differenzieren. EISENBERG VOLK[57] hatten nämlich gezeigt, dass Behandeln von Typhusbazill mit schwachen Säuren oder Erhitzen der Kulturen die Bazillen inagg tinabel machten, sie fanden aber, dass solche Bazillen noch imstan waren, große Mengen von Agglutininen zu binden, und gründeten diese Beobachtung die Theorie, dass eine derartige Behandlung die Agglutination ermöglichende, die fällbare, funktionelle oder agg tinable (WASSERMANN) Gruppe der agglutinablen Bakteriensubstanz v nichte, dass aber ihre haptophore Gruppe erhalten bleibe. WASS MANN[191] konnte diese Beobachtungen der vorgenannten Forscher stätigen. Er fand aber weiterhin, dass man einerseits mit solchen, funktionellen Gruppe beraubten Bakterien analog den Toxoïden EHRLI bei Tieren Agglutinine erzeugen, andererseits aber solche Bakterien a mittels der spezifischen Agglutinine eines Typhusimmunserums identifizie kann. Wie EISENBERG & VOLK gelang nämlich TOTSUKA[184], der un Leitung von WASSERMANN arbeitete, der Nachweis, dass Typhusbazill deren agglutinable Gruppe zerstört ist, dennoch imstande sind, gr Mengen spezifischen Agglutinins zu binden, so dass man aus einem Ser durch Zusatz solcher Bazillen alle spezifischen Typhusagglutinine e fernen kann. Ein so behandeltes Typhusserum ist alsdann nicht m imstande, echte Typhusbazillen zu agglutinieren. WASSERMANN diese Methode der Identifizierung von Typhusbazillen in solchen Fäl anwenden, in welchen der Verdacht besteht, dass Typhusbazillen du äußere Schädlichkeiten ihre normale Agglutinabilität eingebüßt hab

Kann somit bei der Identifizierung der Typhusbazillen das versc dene Verhalten der Agglutinabilität verschiedener Typhusstämme ein Schwierigkeiten bereiten, so verdient auf der anderen Seite auch zu der Untersuchung verwandte Immunserum die größte Aufmerksamk

Als gänzlich unstatthaft sollte es bezeichnet werden, Serum Typhusrekonvaleszenten zur Differenzierung von Typhusbazillen zu wenden. Die mit solchem Serum gewonnenen Resultate sind ni weniger als einwandsfrei, da, wie wir oben gesehen haben, in ei solchen Serum neben dem für den Typhusbacillus spezifischen Ha agglutinin noch eine ganze Reihe von Nebenagglutininen in sol

Konzentration vorhanden sein können, dass sie zu den gröbsten Irrtümern Veranlassung geben können. Nach den Untersuchungen von POSSELT & v. SAGASSER[158], KOLLE[111], HETSCH & LENTZ[87] erfahren aber auch, worauf auch schon MAURO JATTA[92], BECO[10], STERN[178], SION & NEGEL[171], BURDACH[28], KLINGER[106] u. a. hingewiesen haben, in einem unter Beobachtung aller Kautelen gewonnenen künstlichen Immunserum die Nebenagglutinine eine Steigerung; allerdings beobachteten die fünf zuerst genannten Untersucher in den von ihnen untersuchten Seris nie so hohe Werte der Nebenagglutinine, dass durch sie bei einwandsfreier Ausführung der Agglutination der diagnostische Wert des Hauptagglutinins in Frage gestellt worden wäre.

Dagegen führt JÜRGENS[99] an, dass er bei Untersuchungen mit von ihm hergestelltem künstlichem Typhusimmunserum eine erhebliche Mitagglutination von Paratyphusbazillen und umgekehrt in künstlichem Paratyphusserum hohe Mitagglutination von Typhusbazillen beobachtet habe. So soll das Serum eines gegen Typhusbazillen immunisierten Kaninchens 10 Tage nach der Injektion Typhusbazillen gegenüber einen Agglutinationstiter von 1 : 500, Paratyphusbazillen gegenüber einen solchen von 1 : 200 besessen haben, während das Serum eines anderen, gegen Paratyphusbazillen immunisierten Kaninchens diese bis zur Verdünnung 1 : 400, Typhusbazillen dagegen noch bis 1 : 200 agglutinierte. Diese Resultate von JÜRGENS dürften, wie HETSCH es ausführt, kaum anders als durch unzweckmäßige Immunisierung zu erklären sein.

BRUNS & KAYSER[26], welche zahlreiche Sera in ihrer Wirksamkeit gegenüber einer großen Reihe von Typhus-, Paratyphus- und Colistämmen geprüft haben, überzeugten sich davon, dass bei einigermaßen vorsichtigem Arbeiten ein Irrtum beim Arbeiten mit einwandsfrei gewonnenen Immunseris ausgeschlossen ist, da z. B. Typhussera vom Titer 1 : 1000 bei makroskopischer Beurteilung der Agglutination Paratyphusbazillen nur bei 1 : 25, das Bacterium coli überhaupt nicht agglutinierten. In ähnlichem Sinne sprechen die Untersuchungen von HOFFMANN[88] und KORTE[112].

Da aber mit der Steigerung der Agglutinationskraft eines Serums außer dessen Hauptagglutinin auch seine Nebenagglutinine eine Vermehrung erfahren, eine Titerbestimmung für alle etwa vorhandenen Nebenagglutinine ihrer wahrscheinlich sehr großen Zahl (HETSCH & LENTZ[87]) wegen ein Ding der Unmöglichkeit sein dürfte, so ist es nicht empfehlenswert, nach dem Vorschlage von BURNS & KAYSER[26] die Identifizierung einer fraglichen Typhuskultur mit Hilfe einer schwachen Verdünnung (etwa 1 : 100) eines mäßig starken Immunserums (Titer 1 : 1000 bis 5000) vorzunehmen, vielmehr muss auch hier neben der Feststellung des typischen morphologischen und kulturellen Verhaltens die Austitrierung der Agglutinabilität der zu prüfenden Bakterien mittels des Testserums gefordert werden. Die praktischen Konsequenzen, welche die Diagnose eines Typhus nach sich zieht, verlangen die größtmögliche Sicherung der Diagnose; es muss daher vor allem dem Einwande begegnet werden, dass die für die Diagnose verwertete Agglutinationsreaktion vielleicht nur auf der Wirkung von im Immunserum enthaltenen Nebenagglutininen beruhe. Diesem Einwand kann aber einzig und allein durch den Nachweis begegnet werden, dass die in Frage stehende Kultur von dem Testserum ebensohoch oder doch annähernd in demselben Grade agglutiniert wird, wie eine echte Typhuskultur.

Bildung der Immunsubstanzen und Wesen der Typhusimmunität.

Betreffs der Entstehung der Typhus-Antikörper, die sich in keinem Punkte von derjenigen bei anderen Infektionserregern unterscheidet, können wir auf die Kapitel von METSCHNIKOFF, EHRLICH & MORGENROTH, WASSERMANN und FRIEDBERGER in diesem Bande verweisen. Was die Organe angeht, welche als Bildungsstätte der Typhus-Antikörper zu betrachten sind, so konnte A. WASSERMANN[190] Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen hierfür nachweisen, eine Angabe, die durch L. DEUTSCH[212] bestätigt wurde. An die Angaben WASSERMANNS anknüpfend hat neuerdings JEŻ eine Methode der spezifischen Behandlung des Abdominaltyphus ausgearbeitet, auf die wir noch weiter unten näher eingehen werden.

Nach Beobachtungen von HEIM[84, 85] entwickeln auch rote Blutkörperchen sowie andere Organzellen, wenn sie unter dem Einflusse von Typhusbazillen zerfallen, Stoffe, die auf die Bazillen schädigend wirken. Die Bakterien werden unbeweglich, quellen auf, und lösen sich allmählich auf. Genauere Untersuchungen über das Wesen dieser Erscheinung liegen zur Zeit noch nicht vor.

Geben uns die Untersuchungen von WASSERMANN und DEUTSCH wertvolle Anhaltspunkte über die Bildungsstätte der Immunsubstanzen, so haben sie doch unsere Kenntnisse über das eigentliche Wesen der Immunität ebensowenig geklärt, wie das die Entdeckung der Immunsubstanzen selbst gethan hat. Diese haben uns nur die spezifischen Waffen kennen gelehrt, deren sich der Körper im Kampfe mit den Mikroorganismen bedient, jene die Stätte, an der diese Waffen hergestellt werden.

Aus den Untersuchungen von PFEIFFER & KOLLE, WIDAL, FRÄNKEL, KÖHLER und vieler anderer wissen wir, dass die Zeitdauer, innerhalb welcher die Immunsubstanzen im Blutserum der Rekonvaleszenten und Immuntiere nachweisbar sind, in der Regel eine recht kurz begrenzte ist. Während die Menge der im Serum eines natürlich oder künstlich infizierten Menschen oder Tieres nachweisbaren Immunsubstanzen in verhältnismäßig kurzer Zeit ihr Maximum erreicht, sinkt sie, nachdem sie sich einige Zeit auf dieser Höhe gehalten hat, mehr oder weniger rasch wieder ab, so dass einige Monate nach erfolgter Infektion ein solches Blutserum in der Regel nicht mehr Immunsubstanzen erkennen lässt, als dasjenige eines normalen Individuums derselben Gattung. Speziell für den Typhus wissen wir, dass bei Kindern in der Regel etwa 3 Monate nach Beginn der Erkrankung (KÖHLER[108]), bei Erwachsenen etwas später die Agglutinine und Bakteriolysine im Serum nicht mehr nachweisbar sind (PFEIFFER & KOLLE[150]), dass ein jahrelanges Vorhandensein der Substanzen im Blutserum von Individuen, die Typhus überstanden haben, immerhin zu den Ausnahmen gehört. Gleichwohl bleibt aber die durch das einmalige Ueberstehen der Krankheit erworbene Immunität jahrelang und oft für das ganze Leben bestehen. METSCHNIKOFF glaubt auf Grund seiner Untersuchungen, dass dies darauf beruhe, dass in einem Körper, der einmal unter dem Einflusse einer gewissen Bakterieninfektion gestanden habe, nun die Leukocyten für lange Zeit und oft für das ganze Leben des betreffenden Individuums

die Fähigkeit behalten, diese Bakterienart bei ihrem etwaigen Neueindringen in den Körper sofort in sich aufzunehmen und zu vernichten.

Im Gegensatze hierzu sprechen im Sinne der PFEIFFERschen Auffassung, nach welcher die Immunität nicht an die Leukocyten gebunden ist, sondern sich in dem Auftreten der Immunsubstanzen im Serum des infizierten Körpers zu erkennen giebt, einige Untersuchungen von v. DUNGERN[48, 49] und von COLE[214b].

Ersterer sah bei seinen Untersuchungen über Serumpräzipitine, dass Tiere, welche bereits mit einer bestimmten Serumart vorbehandelt waren, auch nach vollständigem Abklingen der durch die Behandlung hervorgerufenen Reaktion auf eine erneute Injektion derselben Serumart in weit kürzerer Zeit und in viel stärkerem Maße mit der Bildung von spezifischen Präzipitinen antworteten, als normale Tiere derselben Tierspecies.

COLE prüfte diese Beobachtung v. DUNGERNS auf Veranlassung von WASSERMANN an den Typhusagglutininen nach. Er stellte zunächst fest, dass normale Kaninchen noch auf die intravenöse Injektion von $^1/_{200}$ Oese lebender Typhusagarkultur mit der Bildung von nachweisbaren Mengen der Typhusimmunsubstanzen reagierten[192]; nach Injektion kleinerer Dosen trat die Bildung solcher Substanzen nicht mehr in die Erscheinung. Er erzeugte nun durch Injektion größerer Subkutandosen von abgetöteten und lebenden Typhusbazillen bei Kaninchen eine hohe Typhusimmunität, die er an dem Agglutinationstiter des Serums der Tiere maß. Alsdann setzte er die Behandlung der Tiere aus und wartete ab, bis der Agglutinationstiter wieder bis zum normalen Werte herabgegangen war, den das Serum der Tiere vor der Behandlung gehabt hatte. Spritzte er nun diesen Tieren $^1/_{400}$ Oese lebender Typhuskultur, also die Hälfte jener Dosis ein, welche bei normalen Tieren eben noch eine Bildung minimaler Mengen von Typhusimmunsubstanzen hervorzurufen imstande war, so schnellte der Serumtiter in 5 Tagen fast zu derselben Höhe hinauf, auf die er durch die vorangegangene kräftige Immunisierung gebracht worden war.

WASSERMANN & COLE sehen auf Grund dieser Untersuchungen als das Wesen der Typhusimmunität eine hohe Empfindlichkeit der die Immunsubstanzen bildenden Organe an, welche nach überstandener Typhusinfektion die Fähigkeit zurückbehalten, auf einen minimalen homologen Reiz mit der Bildung massenhafter Immunsubstanzen zu antworten.

In gleichem Sinne spricht die Beobachtung, welche SHIGA[169] jüngst bei der aktiven Immunisierung von Menschen gemacht hat. Während der Agglutinationswert im Serum einer normalen Versuchsperson durch die Injektion von 0,5 ccm NEISSER-SHIGAschen Typhusimpfstoffs (s. später S. 876) in 8 Tagen auf 1 : 80 stieg, erreichte das Serum von SHIGA selbst, welcher 12 Jahre zuvor einen Typhus durchgemacht hatte (sein Serum zeigte trotzdem vor der Behandlung, ebenso wie das der anderen Versuchsperson, keine Agglutinationswirkung gegenüber Typhusbazillen), durch die Injektion von 0,25 ccm von demselben Impfstoff, also der Hälfte der Menge, die die andere Versuchsperson erhalten hatte, in 8 Tagen den Agglutinationstiter 1 : 640. Auch der baktericide Titer des Serums von SHIGA selbst erwies sich im Reagenzglasversuche höher als der der anderen Versuchsperson.

Vererbung der Typhusimmunität.

Auch für die Entscheidung der Frage nach der Vererbung der Typhusimmunität von der Mutter auf das Kind haben die Untersucher sich bisher auf den Nachweis von Immunsubstanzen beschränken müssen. Vor allem wurde der Nachweis der Agglutinine im kindlichen Serum zur Klärung dieser Frage herangezogen.

Die Angaben über das Auftreten von Typhusagglutininen im Blute von Kindern solcher Mütter die kurz vor oder während der Entbindung an Typhus litten, sind sehr widersprechend. ZÄNGERLE[207] fand in einem Falle, in dem eine typhuskranke Frau in der 3. Woche der Krankheit ein ausgetragenes Kind gebar, am 2. Tage nach der Entbindung bei Mutter und Kind positiven Widal. JEHLE[93] fand dagegen in dem Blutserum von Föten typhuskranker Mütter gar keine oder nur geringe Agglutinationswirkung auf Typhusbazillen, auch wenn die Erkrankung der Mutter in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft eintrat. MAHRT[129] sah bei einer in der 2. Woche der Typhuserkrankung entbundenen Frau 6 Tage nach der Entbindung in dem Serum der Mutter Agglutination von Typhusbazillen in der Verdünnung 1:40, während zu gleicher Zeit das kindliche Serum in der Verdünnung 1:10 Typhusbazillen unbeeinflusst ließ. Dagegen fiel $1^1/_2$ Woche später die Reaktion mit dem Serum des Kindes in der Verdünnung 1:40 positiv aus, ohne dass das Kind an Typhus erkrankt war; es war jedoch in der Zwischenzeit von der Mutter genährt worden, deren Milch noch in der Verdünnung 1:30 Typhusbazillen typisch agglutinierte. Es war hier also nach Analogie des bekannten EHRLICHschen Ammenversuches[55] an Mäusen, die gegen Abrin, Ricin und Robin immunisiert worden waren, zu einer Uebertragung der Agglutinine durch die Muttermilch auf das Kind gekommen.

Die gleiche Beobachtung des Ueberganges der Agglutinine von der Mutter auf das Kind durch Vermittelung der Muttermilch beschrieben LANDOUZY & GRIFFON[119]. Hier erkrankte eine 3 Monate zuvor entbundene Frau an Typhus; sie stillte ihr Kind trotzdem weiter, ohne dass letzteres an Typhus erkrankte. Eine Prüfung des mütterlichen wie des kindlichen Serums ergab bei beiden positive WIDALsche Reaktion.

Experimentell ist die Frage des Ueberganges der Typhusagglutinine von der Mutter auf ihr Kind zuerst von WIDAL & SICARD geprüft worden. Diese impften ein trächtiges Kaninchen mit Typhusbazillen. Das Serum des nach 6 Tagen geworfenen Jungen zeigte agglutinierende Eigenschaften, jedoch in geringerem Grade als das mütterliche Serum. Eine größere Reihe derartiger Versuche hat JUREWITSCH[98] angestellt. Es gelang ihm in 31 Fällen, bei trächtigen Kaninchen durch Injektion anfangs abgetöteter, später lebender Typhusbazillen starke Agglutinationswerte des Serums zu erzielen. Bei den von diesen Kaninchen geworfenen Jungen fand er bei 3 Würfen keine agglutinierende Einwirkung des Serums auf Typhusbazillen trotz hoher Reaktion (1:640 bis 1:1000) des mütterlichen Serums. Bei weiteren 25 Würfen konnte er stets bei den jungen Tieren eine Agglutinationskraft des Serums nachweisen, die $^1/_3$—$^1/_{30}$ derjenigen des mütterlichen Serums betrug, ohne dass dabei irgendwelche Regelmäßigkeit der Beziehungen zwischen der Stärke der Reaktion bei den Jungen auf der einen Seite und dem Grade der bei dem Muttertiere vorhandenen Immunität oder den Schwangerschafts-

perioden andererseits bestand. In 4 Fällen fanden sich weder bei den Muttertieren noch bei den Jungen Typhusagglutinine im Blute.

Spritzte JUREWITSCH trächtigen Muttertieren gegen Ende der Schwangerschaft hochwertiges Typhusimmunserum ein, so konnte er im Serum der Jungen stets Agglutinine nachweisen. Die Typhusagglutinine passierten also die Placenta. Sämtliche Tiere, deren Mütter die Immunität, sei es aktiv oder passiv, erst während der Gravidität erworben hatten, verloren ihre Agglutinine sehr schnell.

Dagegen fand JUREWITSCH bei jungen Tieren (Meerschweinchen), deren Mütter schon längere Zeit vor der Konzeption immunisiert worden waren, häufig eine Agglutinationskraft des Serums gegenüber Typhusbazillen, welche die des mütterlichen Serums um das 2—5fache übertraf. Da er aber den etwaigen Einfluss der Muttermilch auf das Zustandekommen dieser hohen Agglutinationswerte im Serum der jungen Tiere anscheinend unberücksichtigt gelassen hat, so dürften einige Zweifel an der Richtigkeit seiner Auffassung, dass in dem Organismus von Jungen vor der Konzeption immunisierter Muttertiere eine aktive Bildung von Agglutininen vor sich ginge, gerechtfertigt sein.

Die Resultate, welche STÄUBLI[174] bei ähnlichen Untersuchungen erhielt, die er unabhängig von JUREWITSCH ausführte, bestätigen im allgemeinen die eben geschilderten Angaben des russischen Forschers. Auch STÄUBLI fand bei den Jungen von Muttertieren, deren Immunisierung gegen Typhusbazillen vor der Konzeption erfolgt oder begonnen war, annähernd gleiche Agglutinationswirkung des Serums, wie sie das mütterliche Serum zeigte, dagegen erheblich geringere Werte gegenüber letzterem, wenn die Immunisierung der Mutter erst während der Gravidität erfolgt war. Auch bei passiver Immunisierung des Muttertieres fand er einen Teil der Agglutinine im Serum der Jungen wieder.

STÄUBLI hatte bei früheren Untersuchungen[173] gesehen, dass die Milch von Tieren, welche **aktiv** gegen Typhus immunisiert worden waren, bisweilen weit höhere Agglutinationswerte zeigte als das Serum der betreffenden Tiere. Um zu entscheiden, ob es sich hier um eine Konzentrierung von Agglutininen des Serums in der Milchdrüse oder vielmehr um eine aktive Bildung dieser Stoffe in der Drüse des immunisierten Tieres handelt, die etwa durch Zerfall von Drüsenzellen zu erklären wäre, verglich STÄUBLI die Wirkung von Serum und Milch **passiv** immunisierter Meerschweinchen.

Er fand hier bei hohem Agglutinationswerte des Serums nur sehr niedrige Werte in der Milch. Da STÄUBLI seine diesbezüglichen Untersuchungen noch für zu wenig zahlreich hält, um aus ihnen bindende Schlüsse ziehen zu können, wollen wir uns mit dieser kurzen Mitteilung seiner Versuche begnügen.

Der Versuch, durch Vertauschen der Mütter nach Analogie des EHRLICHschen Ammenversuches[55] auf junge Meerschweinchen, welche von einer nicht immunen Mutter stammten, mittelst der Milch eines typhusimmunen Tieres Typhusagglutinine zu übertragen, misslang STÄUBLI ebenso wie auch REMLINGER[160] und WIDAL & SICARD[200]. Es konnten bei den Jungen keine Agglutinine nachgewiesen werden. Doch dürfte dieser Misserfolg, wie STÄUBLI vermutet, darauf zurückzuführen sein, dass junge Meerschweinchen schon vom ersten Tage an sich ihr Futter selbst suchen und weniger als andere Tiere auf die Muttermilch angewiesen sind.

Wenngleich alle in diesem Kapitel geschilderten Untersuchungen sich auch nur auf den Uebergang von Agglutininen von der typhusimmunen

Mutter auf das Kind erstrecken, so machen es die geschilderten Resultate immerhin wahrscheinlich, dass sowohl durch die Placenta hindurch als auch vermittelst der Milch von der typhusimmunen Mutter auf das Kind Stoffe übergehen, welche letzteres befähigen, einen etwaigen Kampf gegen eine Typhusinfektion erfolgreich aufzunehmen.

Gewinnung des Immunserums.

Die ersten, welche mit Erfolg Tiere gegen Typhusbazillen immunisierten, waren BEUMER & PEIPER[15]. Sie gingen dabei so vor, dass sie Hammeln anfangs kleinste Mengen, später steigende Dosen von einer Aufschwemmung lebender Typhusbazillen einspritzten, die Kartoffelkulturen dieser Mikroorganismen entstammten. Diese Tiere ertrugen hinterher die Einspritzung der für nicht behandelte Tiere tödlichen Dosis. BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN[23] konnten ebenso wie später PETRUSCHKY[116] an Mäusen die Resultate von BEUMER & PEIPER bestätigen. BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN konnten ferner nachweisen, dass eine einmalige Injektion abgetöteter Typhusbazillen genügt, um Tiere gegen Typhusbazillen zu immunisieren, und dass, wie schon oben erwähnt, bei derartig immunisierten Tieren ein spezifisch schützendes Serum auftritt.

Als das bei dem Immunisierungsvorgang wirksame Prinzip erkannten BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN die Bakterienzelle. Filtrierten sie nämlich Typhusbouillonkulturen durch Chamberlandkerzen und injizierten nun das Filtrat Tieren, so erzielten sie entweder gar keinen oder nur sehr unvollkommenen Impfschutz, je nachdem dem Alter der Kultur entsprechend mehr oder weniger zahlreiche Bakterien in der Kultur zu Grunde gegangen und ausgelaugt waren.

Auch BITTER[15] arbeitete mit Typhuskulturfiltraten, die er vor der Filtration im Vacuum eingeengt hatte, und erzielte durch intravenöse Injektionen dieses Impfstoffs bei Kaninchen einen nicht unerheblichen Grad von Festigkeit gegen sicher tödliche Dosen des Impfstoffs. Das Serum dieser Kaninchen hob mit dem Impfstoff gemischt dessen Giftwirkung auf, während dem Serum nichtbehandelter Tiere diese Fähigkeit fehlte. Die Möglichkeit, mit solchen ausgelaugten Bakterienleibersubstanzen recht erhebliche Grade von Immunität zu erreichen, haben in neuester Zeit NEISSER & SHIGA[139] sowohl für den Typhusbacillus als auch für den SHIGA-KRUSEschen Ruhrbacillus nachgewiesen. Sie schwemmen Agarkulturen in Kochsalzlösung auf, töten die Bakterien durch 1stündiges Erhitzen auf 60° ab und lassen sodann die Aufschwemmung für 2mal 24 Stunden im Brütofen (37°) stehen, darauf filtrieren sie sie durch eine Reichelkerze.

Die mit den Filtraten erzielten Immunisierungseffekte schreiben NEISSER & SHIGA den im Filtrat enthaltenen »freien Rezeptoren« zu. Sie rühmen von ihrem so gewonnenen Impfstoff, dass Tiere die intravenöse Injektion großer Dosen (bis zu 10 ccm) desselben ohne erhebliche Reaktion vertragen und mit lebhafter Bildung von Agglutininen und baktericiden Substanzen antworten. Bei Kaninchen wollen sie so durch 3 intravenöse Injektionen ein Serum gewonnen haben, das einen Agglutinationstiter von 1:20000 und einen baktericiden Titer von 0,001 hatte.

In gleicher Weise wie NEISSER & SHIGA ging auch WASSERMANN[192] vor, nur dehnte er die Extraktion der Bakterien im Brütofen auf 5 Tage

aus, da ihm diese Extraktionsdauer die besten Resultate ergab. Weiterhin engte er aber das Filtrat im Vacuumapparat zur Trockene ein und erhielt so ein Pulver, von dem 0,005 g genügte, um in Wasser gelöst einem Kaninchen intravenös injiziert bei diesem eine kräftige Immunität zu erzeugen. Bei subkutanen Injektionen der Lösungen dieses Pulvers bleiben die starken reaktiven Entzündungserscheinungen aus, welche auf die Injektionen der abgetöteten Bakterienleiber gewöhnlich folgen.

Mit rein dargestellter Typhusbazillenleibersubstanz haben H. BUCHNER & M. HAHN [27, 81] Tiere immunisiert. Sie pressten nach der von E. BUCHNER für die Darstellung der Zymase aus Hefezellen angegebenen Methode große Massen von Typhusbazillen, die sie mit Kieselgur und feinem Quarzsande vermengt hatten, unter der hydraulischen Presse bei einem Druck von 400—500 Atmosphären aus und gewannen so den plasmatischen Zellsaft der Typhusbazillen, das Typhoplasmin, in reinem Zustande. Durch subkutane Injektion von 1 ccm Typhoplasmin konnten sie bei Kaninchen ein spezifisch agglutinierendes und baktericides Serum erzeugen.

Bei den Versuchen, die wirksame Substanz der Bakterienleiber in möglichst konzentrierter Form zu gewinnen, sahen BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN [23], dass Erhitzung der Kultur über 100° die immunisierende Wirkung aufhob. Sie engten daher ihre Typhusbouillonkulturen zunächst bei 37° später bei 80—90° ein, und erzeugten mit absolutem Alkohol einen Niederschlag; letzteren trockneten sie im Exsiccator, lösten ihn wieder in Wasser, fällten nochmals mit absolutem Alkohol und trockneten wieder; sie erhielten so ein feines weißes Pulver, das mikroskopisch massenhafte ausgelaugte Bakterienzellen erkennen ließ und sich in Wasser leicht löste. Kleine, die Versuchstiere nur leicht krank machende Gaben dieser Lösung erzeugten bereits in 24—48 Stunden bei Mäusen und Meerschweinchen einen ganz erheblichen Immunitätsgrad. Auch NEISSER & SHIGA [139] konnten in ihrem Filtrat durch Alkohol- und Aetherzusatz einen weißen krystallinischen Niederschlag erzeugen, der sich in Wasser wieder löste und im Tierversuch deutlich toxisch wirkte. Weitere Untersuchungen über diese Substanz liegen zur Zeit noch nicht vor.

PFEIFFER & KOLLE [150, 151] immunisierten Meerschweinchen, Kaninchen und Ziegen mittelst subkutaner Injektionen von in 0,85 proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmten Typhusagarkulturen, die sie durch Zusatz von Chloroform oder durch 1stündiges Erwärmen auf 56—58° C abgetötet hatten; sie injizierten erst, nachdem sie sich durch Verimpfen einer Oese ihres Impfstoffes in Bouillon von der thatsächlich erfolgten Abtötung der Bakterien überzeugt hatten. Sie erzielten nach längerer Behandlung ihrer Tiere stark baktericide und hoch agglutinierende Sera. DIEUDONNÉ [43] empfiehlt zur Gewinnung baktericiden und agglutinierenden Serums die subkutane Injektion abgetöteter Typhusagarkulturen bei Ziegen und Kaninchen. MARX [131] immunisiert Kaninchen durch subkutane Injektionen großer Dosen (5 Kulturen) abgetöteter Typhusbazillen und wiederholt gegebenenfalls die Injektion nach 10 Tagen; er empfiehlt, zur Erzeugung von Typhusimmunserum Hunde zu verwenden, da er bei ihnen höhere Serumwerte erzielte, als bei Kaninchen und Ziegen. Im Berner Seruminstitut (TAVEL) werden Typhusimmunsera fabrikationsmäßig von Pferden gewonnen. Der Wert dieser Sera liegt besonders in ihrer hohen Agglutinationskraft (1:20000 und höher).

Schneller und kräftiger als die subkutane Injektion wirkt die intraperitoneale und besonders die intravenöse Applikation der abgetöteten

oder lebenden Typhuskultur. KOLLE[111] und HETSCH[86] empfehlen besonders zur Gewinnung hochagglutinierender Sera die intravenösen Injektionen, während sie zur Herstellung bakterieider Sera die subkutanen Injektionen vorziehen. Die intravenösen Injektionen bieten den Vorteil, dass man schnell hochagglutinierende Sera erhält, die nur schwach wirksame Nebenagglutinine enthalten.

Verfasser immunisierte nach dem Vorschlage KOLLES Kaninchen mittelst dreier in Intervallen von je 5—7 Tagen folgenden intravenösen Injektionen abgetöteter Typhusagarkultur. Die Tiere erhielten bei der 1. Injektion 2 Oesen (à 2 mg), bei der 2. Injektion 4 Oesen, bei der 3. Injektion 6 Oesen oder $^1/_2$ Kultur in 2—5 ccm 0,85 proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt. 10 Tage nach der 3. Injektion wurden die Tiere entblutet. Der agglutinierende Titer so gewonnener Sera schwankte bei den einzelnen Tieren zwischen 1 : 5000 bis 1 : 20000, der baktericide zwischen 0,005—0,001. Paratyphusbazillen (Typ. B.) agglutinierten diese Sera höchstens bis zur Verdünnung 1 : 100 (makroskopisch nach 2stündigem Aufenthalt der Reagenzröhrchen im Brutofen beurteilt).

Ziegen eignen sich nach des Verfassers Erfahrungen weder für Cholera noch für Typhus zur Immunisierung mittelst intravenöser Injektionen, da bei dieser Applikationsmethode die Zellgifte dieser Bakterienarten eine außerordentlich starke Wirkung auf den Darm dieser Wiederkäuer ausüben, die zu einer tödlichen reflektorischen Herzparalyse führen kann. Bisweilen sah Verfasser wenige Stunden nach der intravenösen Injektion von Typhusbazillen bei Ziegen Darmblutungen auftreten.

KIRSTEIN[103] immunisierte Kaninchen mit Typhusbazillen, die er getrocknet, dann durch Alkohol abgetötet und nach nochmaligem Trocknen in der Kugelmühle fein zerrieben hatte, er erzielte durch 2malige intravenöse Injektion von je 2 mg des so gewonnenen Bakterienpulvers in 1 ccm 0,8 proz. Kochsalzlösung aufgeschwemmt ein Serum vom Agglutinationswert 1 : 1000. Auch ein Extrakt aus diesen zerriebenen Bazillen, welches er dadurch gewann, dass er das Pulver in einer Mischung von reinem Glycerin und 0,8 proz. Kochsalzlösung zu gleichen Teilen 3 Tage lang bei 37° extrahierte und das Extrakt durch Berkefeldfilter filtrierte, erzeugte bei Kaninchen agglutinierende Sera. Die Injektionen wurden von den Tieren reaktionslos vertragen, die Wirkung dieser Injektionen war aber auch schwächer als die des Bakterienpulvers selbst.

W. HOFFMANN[89] empfiehlt zur Gewinnung spezifischen Typhusserums, Kaninchen mittelst der zum Nachweise von Pestbazillen empfohlenen kutanen Impfmethode zu immunisieren. Er reibt dabei in die rasierte Bauchhaut der Kaninchen lebende oder abgetötete Typhuskulturen ein, zunächst 3 Kulturen, nach je 5 Tagen größere Dosen. Er erzielte dabei Agglutinationswerte des Serums seiner Versuchstiere von 1 : 2000, Werte, wie er sie in gleicher Stärke mit der intraperitonealen Injektion erzielte, während die intravenöse Injektion entsprechend kleinerer Kulturmengen erheblich höher agglutinierende Sera ergab.

Diese Angaben HOFFMANNS sind unter Leitung KOLLES von KASTEN[101] nachgeprüft und bestätigt worden. KASTEN dehnte seine Untersuchungen auch auf die baktericide Wirkung der so gewonnenen Sera aus und fand neben Agglutinationswerten von 1 : 500—1 : 1000 baktericide Wirkung noch bei Verwendung von 0,005—0,002 der Sera.

Besredka[13] immunisierte Tiere mit Typhusbazillen, welche er zunächst durch 1stündiges Erhitzen auf 60° abgetötet, dann in einem hochwirksamen Typhusimmunserum agglutiniert und darauf durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von dem überschüssigen Immunserum befreit hatte. Die Tiere sollen diese Injektionen gut vertragen und sehr schnell reichliche Mengen von Immunstoffen bilden, die schon 24 Stunden nach der Injektion des Impfstoffs im Blutserum nachgewiesen werden konnten. Der mit dieser Methode erzielte Impfschutz soll von sehr langer Dauer sein.

Bail[6] fand, dass Typhusbazillen, die er aus dem Peritonealexsudat von intraperitoneal infizierten Meerschweinchen gewann, nicht oder nur unvollkommen agglutiniert wurden, eine Eigenschaft, welche die Bakterien bei Weiterzüchtung auf künstlichen Nährböden alsbald wieder verloren. Mit solchen Exsudatbakterien immunisierte Tiere lieferten ihm ein Serum, das stärker agglutinierte, als das Serum von Tieren, die mit gewöhnlichen Bouillonkulturen immunisiert waren, besonders Exsudatbakterien wurden von mit Exsudatbakterien erzeugtem Serum stärker agglutiniert als von gewöhnlichem Immunserum (Serumpräzipitinwirkung? Verfasser).

Lediglich agglutinierende Sera erzielten E. Fränkel & Otto[71] sowie Remlinger an Hunden, denen sie Typhusbazillen per os gaben. Bakterieid wirkten die Sera so behandelter Tiere nur sehr schwach oder gar nicht, im Gegensatz zu der durch intraperitoneale Injektion der Typhusbazillen erzeugten Immunität, bei welcher Fränkel & Otto im Blutserum reichliche baktericide Stoffe fanden.

Brieger[24] stellte einen Impfstoff durch 3mal 24stündiges Extrahieren von Typhuskulturen mit Ammoniumsulfatlösung her, welche durch Zusatz einer Lösung von Ammoniumbikarbonat und Ammoniumkarbonat schwach alkalisch gemacht worden war. Das Extrakt wurde nachher durch Pukallfilter filtriert. Tiere vertrugen Injektionen großer Dosen dieses Impfstoffs ohne wesentliche Reaktion und bildeten, wie Schütze[168] sowie Brieger & Mayer[25] zeigen konnten, große Mengen von Typhusagglutininen, jedoch keine baktericiden Stoffe. Nach Injektion von 20—30 ccm Extrakt zeigte das Serum der behandelten Tiere Agglutinationswerte von 1 : 25000. Nach kurzem Verweilen des Titers auf dieser Höhe sank er jedoch rasch ab und konnte im Gegensatz zur Immunisierung mit abgetöteten Bakterien dann nicht wieder durch neue Injektionen des Impfstoffs hochgetrieben werden. Nach Untersuchungen von Kraus & Joachim[144] hat das mit dem Briegerschen Impfstoff hergestellte Serum auch präzipitierende Wirkung.

Umgekehrt hatten Widal & Nobécourt[189] durch Injektion des Urins von Typhuskranken bei weißen Mäusen und Meerschweinchen wohl geringe Schutzkraft, aber nie agglutinierende Wirkung des Serums erzeugen können.

Joos[27] macht neuerdings darauf aufmerksam, dass die agglutinable (agglutinogene) Substanz der Typhusbazillen aus zwei verschiedenen Körpern sich zusammensetzt, einem thermolabilen Teil, α-Agglutinogen, welcher beim Erwärmen der Typhusbazillen auf 60° und darüber zu Grunde geht, und einem thermostabilen Teil, β-Agglutinogen, welcher höheren Temperaturen widersteht. Das α-Agglutinogen ist der wirksamere Bestandteil und liefert bei der Agglutination die großen lockeren Flocken, während das β-Agglutinogen nur kleine feste Flöckchen bildet. Junge Kulturen sollen fast nur α-Agglutinogen, alte dagegen sehr viel β-Agglutinogen enthalten. Diesen beiden Substanzen

entsprechen im Immunserum das thermostabile α-Agglutinin, das nach neueren Untersuchungen von KRAUS & JOACHIM[144] identisch ist mit dem alkohollöslichen K-Koagulin von PICK, bezw. das thermolabile β-Agglutinin, identisch mit dem alkohol-unlöslichen A-Koagulin PICKS. JOOS empfiehlt deshalb, zur Immunisierung stets möglichst junge Typhuskulturen zu wählen und sie bei 56—58° C abzutöten oder, wo dies nicht mit Sicherheit zu erzielen ist, die Abtötung durch Chloroform, Formol oder Toluol zu bewirken.

Eine Einschränkung erfährt die obige Angabe von JOOS durch die Untersuchungen von PALTAUF[144], welcher gerade mit Typhuskulturen, die er durch 1stündiges Erhitzen auf 62° abgetötet hatte, sehr hohe Agglutinationswirkung im Serum seiner Versuchstiere erzielte. Worauf dieser Widerspruch der Ansichten beruht, müssen erst Nachprüfungen der JOOSschen Untersuchungen ergeben.

Konservierung von Serum.

Einen schwierigen Punkt für die Anstellung der Agglutination bildete die Erhaltung eines hochwertigen Serums. Sowohl steril wie mit Karbolzusatz konserviertes Serum büßt in verhältnismäßig kurzer Zeit einen mit der Zeit immer größer werdenden Prozentsatz seiner Agglutinationskraft ein. Es beruht dies nach EISENBERG & VOLK[57], WASSERMANN[191] und BAIL[6, 7] auf einem Verlust der zymophoren Gruppe des Agglutinins (siehe über diese Erscheinung das Kapitel: Agglutination).

Um diesem Uebelstande abzuhelfen, hat KOLLE[111] empfohlen, das Serum in einem Vacuumapparat bei einer 37° nicht übersteigenden Temperatur zu trocknen und das Serum in diesem Zustande aufzubewahren. Zur leichteren Handhabung und trocknen Konservierung schmilzt KOLLE abgewogene Quantitäten des Trockenserums (0,2g=2g ursprünglichen Serums) in kleine Glasröhrchen ein. Das so konservierte Serum wird zum Gebrauch zunächst in der 10fachen Menge destillierten Wassers gelöst, um das ursprüngliche Serumvolumen wiederherzustellen; die Lösung geht leicht vor sich und ist in ca. 10—15 Minuten vollendet. Zur weiteren Verdünnung des Serums wird dann 0,85 proz. Kochsalzlösung (zur Agglutination) oder Bouillon (für den PFEIFFERschen Versuch) hinzugefügt.

Von so getrocknetem Choleraserum berichtet KOLLE[111], dass es sich monatelang ohne Veränderung seines Agglutinationstiters gehalten habe. Verfasser hat in dem KOLLEschen Apparat frisch bereitetes Typhusserum, von Kaninchen gewonnen, getrocknet; dasselbe hat heute nach einjähriger Konservierung genau denselben Agglutinationstiter wie in frischem Zustande.

Eine andere Methode der Trockenkonservierung von Serum empfiehlt JACOBSTHAL[91]. Er tropft aus einer Tropfpipette, deren Tropfengröße er genau berechnet hat, je einen Tropfen des zu konservierenden Serums auf einen kleinen Streifen Fließpapier und lässt den Tropfen im Exsiccator bei 37°—65° trocknen. Bei einer Prüfung so behandelten Serums 7 Monate nach der Eintrocknung erwies sich sein Agglutinations- und Präzipitationstiter gleich hoch mit seinem ursprünglichen Wert. Die serumhaltigen Papierstreifen müssen vor Feuchtigkeit und Licht geschützt aufbewahrt werden. Zum Gebrauch bringt JACOBSTHAL einen serumgetränkten Papierstreifen in physiologische Kochsalzlösung, und zwar in eine einem bestimmten Multiplum der Serumtropfen entsprechende Menge. Das Einbringen des Streifens in die Kochsalzlösung muss lang-

ım geschehen, damit sich der Streifen gleichmäßig mit dem Lösungs-ıittel durchtränkt.

Der Papierstreifen verbleibt zur Lösung des Serums $1^1/_2$ Stunde in .er Kochsalzlösung. Die so bereitete Lösung dient dann zu weiteren 'erdünnungen. Als einen Vorzug seiner Methode hebt JACOBSTHAL ıervor, dass sein so konserviertes Serum sich sowohl durch $^3/_4$ stündiges rhitzen auf 56° sowie durch schnelles Durchziehen der Papierstreifen lurch eine Bunsenflamme sterilisieren lasse, ohne wesentlich an seinem 'iter einzubüßen.

Aktive Immunisierung von Menschen, Schutzimpfung.

Nach dem Vorgange von HAFFKINE, welcher im Anschlusse an ähnliche Versuche FERRANS in Indien gegen die Cholera ausgedehnte Schutzimpfungen mittelst Injektion abgetöteter Cholerakultur an Men-ıchen mit Erfolg gemacht hatte, übertrugen PFEIFFER & KOLLE[152] dies Verfahren auch für Typhus auf den Menschen.

Sie stellten ihren Impfstoff in der Weise her, dass sie eine gut-gewachsene Schrägagarkultur eines hochvirulenten Typhusstammes in .0 ccm 0,85proz. Kochsalzlösung aufschwemmten (1 ccm der Aufschwem-nung enthielt dann ca. 1 Oese Kultur). Die Aufschwemmung wurde ür 2 Stunden einer Temperatur von 56° C ausgesetzt, um die Bakterien bzutöten. Die erfolgte Abtötung der Typhusbazillen kontrollierten die Intersucher durch Einsaat einiger Tropfen der Aufschwemmung in ouillonröhrchen, die für 24 Stunden in den Brütofen kamen. Wenn ie Röhrchen steril geblieben waren, so wurde zu der Aufschwemmung ,5 % Karbol hinzugefügt. Damit war der Impfstoff fertig. Auf die ubkutane Injektion von 1 ccm Impfstoff (= 2 mg Typhuskultur) rea-ierten die Versuchspersonen mit Frösteln, Schwindelgefühl, Unbehagen, okalem Schmerz an der Injektionsstelle, abendlicher Temperatur-teigerung bis 38,5° und unruhigem Schlaf. Nach 2mal 24 Stunden 'ar ihr Zustand wieder normal.

Der Effekt der Impfung war folgender: Vor der Injektion hatte das erum der Versuchspersonen gegen Typhusbazillen einen baktericiden 'iter von 0,3—0,5, sowie einen Agglutinationstiter von 1 : 10. Am 1. Tage nach der Injektion betrug der baktericide Titer der ent-prechenden Sera 0,075—0,01, während die Agglutination noch in den erumverdünnungen von 1 : 50 bezw. 1 : 500—1 : 1000 erfolgte. PFEIFFER : KOLLE empfehlen ihr Verfahren besonders zur Immunisierung von ıs Feld ziehenden Truppen, sowie von besonders gefährdeten Personen, 'ie Aerzten, Krankenwärtern u. a.

Wie sich KOLLE*) neuerdings überzeugen konnte, kann bei Malariakranken ie Injektion des PFEIFFER-KOLLEschen Typhusimpfstoffs insofern unan-enehm wirken, als durch sie ein heftiger Fieberanfall ausgelöst werden kann. Ian wird deshalb bei der Immunisierung von Leuten, die an Malaria leiden der gelitten haben, hierauf vorbereitet sein und die Betreffenden zweckmäßig ufmerksam machen müssen.

PFEIFFER & MARX[154] wiesen nach, dass man den Typhusimpfstoff nit Phenolzusatz) beliebig lange, auch bei höherer Temperatur, auf-

*) Verfasser hatte Gelegenheit, den Fall mit zu beobachten.

bewahren kann, ohne dass er seine immunisatorische Kraft einbüßt, doch machten sie die Beobachtung, dass nach Injektionen von längere Zeit konserviertem Impfstoff die Bildung von Agglutininen ausbleibt, während die baktericiden Stoffe in gleicher Weise wie nach der Injektion frisch bereiteten Impfstoffs gebildet werden.

Auch Bassenge & Rimpau[9] hatten gute Erfolge mit der aktiven Immunisierung von Menschen gegen Typhus, sie verwandten jedoch statt der einmaligen Injektion einer großen Dosis öfter wiederholte Injektionen kleinerer Dosen ($^1/_{50}$—$^1/_{20}$ Oese) des Pfeiffer-Kolleschen Impfstoffes. Da sie aber nicht nur zur Immunisierung ihrer Versuchspersonen, sondern auch zur Prüfung der durch die Immunisierung erzielten Agglutinationskraft des Serums ihrer Versuchspersonen nicht hochvirulente Typhusbazillen, sondern, wie sie ausdrücklich hervorheben, einen längere Zeit fortgezüchteten und dadurch in seiner Virulenz abgeschwächten und leicht agglutinablen Typhusstamm verwandten, ferner auch die Bestimmung der baktericiden Kraft der Sera ihrer Versuchspersonen nur gegen die einfach tödliche Kulturdosis oder ein geringes Mehrfaches derselben vornahmen, so ist es schwierig, einen Vergleich zwischen ihren Resultaten und denen von Pfeiffer & Kolle erzielten zu ziehen. Jedenfalls war die baktericide Kraft der Sera ihrer Versuchspersonen bei Prüfung mit einem hochvirulenten Stamm im allgemeinen geringer als diejenige bei den Versuchspersonen von Pfeiffer & Kolle. Auch sie beobachteten bei einer ihrer Versuchspersonen, die in den Tropen Malaria acquiriert hatte, nach der Injektion des Impfstoffs eine außerordentlich heftige Fieberreaktion, die sie als Malariaanfall deuten. Shiga hatte einige Immunisierungsversuche am Menschen mit dem von Neisser und ihm[139] hergestellten Hitzeextrakt aus Typhusbazillen angestellt, welches »freie Rezeptoren« enthalten soll. Auch Shiga will gute Resultate mit seiner Methode gehabt haben; vor allem soll aber die Reaktion des Menschen auf die Injektionen des Extraktes im Vergleich zu der nach Injektion abgetöteter Bazillen folgenden minimal sein.

Unabhängig von Pfeiffer & Kolle und zugleich mit ihnen gelangten auch Wright & Semple[201] zu gleichen Resultaten wie jene Autoren. Zur Herstellung des Impfstoffs verwendet Wright jedoch nicht Agarkulturen, sondern Bouillonkulturen, die er in großen Flaschen 2—3 Wochen lang bei 37° hält. Den Inhalt mehrerer Flaschen mischt er und tötet die Bazillen im Wasserbade bei 60° ab. Ergiebt eine Prüfung der Bouillonkultur ihre völlige Sterilität, so setzt er 0,5% Karbol hinzu. Von diesem Impfstoff spritzt Wright 0,5—1,5 ccm als erste Dosis ein, je nach der Bakteriendichte, die er nach der Durchsichtigkeit des Impfstoffs in dünner Schicht mittelst eines komplizierten Verfahrens abschätzt, und nach der Toxizität, die er im Tierversuch an Meerschweinchen von 250—300 g bestimmt. Wright[205] macht darauf aufmerksam, dass nach Injektion zu großer Dosen seines Imfstoffs, auf welche eine sehr starke Reaktion folgte, die Bildung der Immunsubstanzen ausblieb oder erst spät auftrat, er hält es daher für wichtig, die Injektionen nicht zu groß zu wählen. In jedem Falle empfiehlt er, auf die erste Injektion nach 8—14 Tagen eine zweite folgen zu lassen, um einen recht kräftigen Schutz zu erzeugen.

Wassermann[192] hat neuerdings durch sehr interessante Untersuchungen nachgewiesen, dass es zur Erzeugung hoher Immunitätsgrade nicht darauf ankommt, möglichst virulente Typhusstämme zu verwenden,

sondern vielmehr solche, welche möglichst viele Rezeptoren zu binden imstande sind. Er schlägt deshalb vor, zur Immunisierung solche Stämme zu wählen, welche aus einem Typhusimmunserum (die Sera verschiedener Tierarten verhalten sich hierin gleich) möglichst große Mengen von Immunsubstanzen zu binden und zu entfernen vermögen. Da aber verschiedene Typhusstämme hierin sowie bezüglich des Vermögens, bei der Immunisierung die Bildung der Immunsubstanzen anzuregen, sich verschieden verhalten, so empfiehlt WASSERMANN zur aktiven Immunisierung nicht einen einzigen, sondern Gemische von verschiedenen Typhusstämmen von guter Rezeptoren bindender Kraft zu verwenden*). Er will zu dem Zwecke Gemische von Kulturfiltraten verschiedener solcher Stämme (über die Gewinnung dieser Filtrate s. o. S. 876f.) zur Trockene eindampfen und das so gewonnene Pulver zur Immunisierung verwenden. Versuche am Menschen hat WASSERMANN nach dieser Methode noch nicht anstellen können.

WRIGHT[206] schätzt die Dauer der durch seine Schutzimpfung erzeugten Schutzwirkung auf Grund seiner Beobachtungen in Indien, wo seit 1898 die Impfungen bei den englischen Truppen vorgenommen werden, auf mindestens 3 Jahre. Dass sie aber unter Umständen auch schneller wieder verschwinden kann, geht aus einer Beobachtung von MARX[131] hervor, nach welcher ein Laboratoriumsdiener, den MARX selbst immunisiert hatte und dessen Serum 12 Tage nach der Impfung einen baktericiden Titer von 0,025 hatte, 3 Monate später sich mit derselben Typhuskultur, die zur Immunisierung gedient hatte, infizierte und an Typhus erkrankte. Auch CROMBIE[40] beobachtete eine Erkrankung an Typhus 6 Monate nach der Schutzimpfung. Ein Militärarzt erkrankte, trotzdem sein Blut 1/2 Jahr nach der Schutzimpfung noch Agglutinine enthielt, 14 Tage nachdem dies festgestellt war, an Typhus.

Jedenfalls sprechen die statistischen Zusammenstellungen, welche WRIGHT[202–206] über die Wirkung seiner Impfungen bei den in Indien, Aegypten, Cypern und Südafrika stehenden englischen Truppen giebt, sehr für den hohen Wert der aktiven Typhusimmunisierung. Betrugen doch prozentualiter berechnet unter sonst gleichen äußeren Bedingungen die Zahlen der Typhuserkrankungen bei den Geimpften nur etwa den 3. Teil, die Zahlen der Typhustodesfälle bei ihnen sogar nur den 6. Teil der entsprechenden Zahlen bei den Nichtgeimpften. Uebersichtliche Zusammenstellungen der Resultate von WRIGHT geben MARX[131], DIEUDONNÉ[43], NAUMANN[227] und WRIGHT[238] selbst.

Den wenigen Beobachtern, ELLIOT & WASHBURN[218] und MELVILLE[226], welche keine Einwirkung der Schutzimpfung auf die Erkrankungsziffer und den Ablauf der Krankheit beobachtet haben wollen, stehen mit WRIGHT eine große Zahl objektiver Beobachter gegenüber, welche sich in durchaus günstigem Sinne über den Wert der Schutzimpfung äußern.

So sah TOOTH[181] bei den Aerzten und dem Pflegepersonal des Portland-Hospitals, dass von 28 Geimpften nur 7 an Typhus erkrankten und niemand starb, während von 13 Nichtgeimpften 9 erkrankten und 1 starb. Unter den Erkrankten des Hospitals betrug die Mortalität bei den Geimpften 7,4 %, die der Nichtgeimpften 14 %. Im allgemeinen

*) Ebenso empfiehlt COLE[214a] zur Gewinnung gut agglutinierender Sera die Verwendung von gut agglutinierenden d. h. agglutininbindenden Stämmen. In jedem Falle geht aber bei intravenöser, intraperitonealer oder subkutaner Applikation lebender oder durch Hitze abgetöteter Typhusbazillen neben der Bildung von Agglutininen die von baktericiden Substanzen einher.

verlief die Krankheit bei den Geimpften leichter als bei den Nichtgeimpften, eine Beobachtung, die auch CROMBIE[40] gemacht hat.

In gleicher Weise spricht die Beobachtung von MARSDEN[130] für den Wert der Schutzimpfungen. Während er vor Einführung der Schutzimpfung bei seinem Pflegepersonal in 5 Jahren 23 Typhusinfektionen beobachtete, kam nach ihrer Einführung in den nächsten 9 Monaten keine einzige Typhuserkrankung unter dem Pflegepersonal mehr vor. Auch STEVENSON[181], BOYD[211], OSBORN[228] und CAYLEY[213] berichten über gute Erfolge mit der Schutzimpfung nach WRIGHT.

Auch TOOTH und BOYD sprechen sich für die Wiederholung der Impfung aus. Nach BOYD soll die Reaktion nach der zweiten Impfung wesentlich schwächer sein als die nach der ersten Impfung. Allseitig wird übereinstimmend anerkannt, dass die Schutzimpfung mit abgetöteten Typhuskulturen absolut ungefährlich ist.

Verwendung der Erzeugung aktiver Immunität zu therapeutischen Zwecken.

Auch zu therapeutischen Zwecken während des Bestehens einer Typhuserkrankung ist die Erzeugung einer aktiven Immunität versucht worden. So hat KRÜGER[139], nach Analogie seiner bei Diphtherie angestellten Versuche, einen Impfstoff dadurch erzeugt, dass er durch Aufschwemmungen von Typhusbazillen in physiologischer Kochsalzlösung, die er in Glasröhrchen einschmolz, einen starken elektrischen Strom während 24 Stunden hindurchgehen ließ. Nach Injektion kleiner Mengen dieses Impfstoffs sah er bei Typhuskranken Temperaturabfall und schnelle Heilung eintreten. ASCHOFF[5] glaubt, dass durch die Behandlung mit dem elektrischen Strom die in den Typhusbazillen enthaltenen Toxine in Toxoïde übergeführt worden seien, und dass so auf eine für den Patienten unschädliche Weise bei ihm die aktive Bildung von Typhusimmunsubstanzen angeregt sei, die dann die Heilung herbeigeführt hätten.

In ähnlicher Weise, aber weniger schonend für den Patienten war 1893 schon E. FRÄNKEL[70] vorgegangen, indem er seinen Typhuskranken kleine Mengen bei 60° abgetöteter Typhusbazillen subkutan injizierte. Er will bei dieser Behandlungsmethode eine günstige Beeinflussung des Fieberverlaufs und des Allgemeinbefindens der Patienten gesehen haben.

Auch PETRUSCHKY[147] hat durch Injektion abgetöteter Typhusbazillen versucht, Typhuskranke aktiv zu immunisieren und dadurch den Heilungsprozess zu beschleunigen. Er ging dabei insofern schonender und zielbewusster vor als E. FRÄNKEL, als er bei der ersten Injektion mit den Typhusbazillen gleichzeitig Typhusimmunserum injizierte, in der Absicht, eine Toxinüberlastung des Organismus zu vermeiden. PETRUSCHKY will bereits am 4. Tage nach Beginn der Behandlung ein Sinken der Temperatur und in den folgenden 3 Tagen vollkommene oder doch fast vollkommene Entfieberung erzielt haben. Durch Zusatz von Karbol und normalem Serum hat er seinen Impfstoff einige Wochen konservieren können und giebt dieses Präparat unter dem Namen »Typhoïn« an praktische Aerzte ab.

RUMPF[163] hat versucht mittelst Injektionen abgetöteter Pyocyaneuskultur auf nicht spezifischem Wege Typhusimmunität und Heilung Typhuskranker

zu erzielen. Auch er will Erfolg mit seiner Methode gehabt haben. KRAUS & BUSWELL[113] und PRESSER[231] haben mit dieser Methode keine sicheren Erfolge gehabt. Erwähnt sei auch, dass CADELL[212] in einem hoffnungslosen Typhusfalle von der subkutanen Injektion und LECREUX[224] von der Darreichung von Bierhefe per os günstige Erfolge gesehen haben wollen.

Wenn auch theoretisch manches für die Zweckmässigkeit der soeben beschriebenen Methoden spricht, so haben sie doch bei Nachprüfungen nicht das gehalten, was sie nach den Resultaten, die ihre Entdecker mit ihnen zu haben schienen, versprachen. Infolgedessen hat keine einzige dieser Methoden bisher nennenswerte Anwendung gefunden.

Passive Immunisierung, Serumtherapie.

Auch eine spezifische Beeinflussung der Typhuserkrankung durch eine rationelle Serumtherapie hat wesentliche Erfolge bisher noch nicht gezeitigt.

Die ersten, welche auf diesem Wege vorgingen, waren CHANTEMESSE & WIDAL[33]. Ihre Versuche mit dem Serum von künstlich gegen Typhusbazillen immunisierten Meerschweinchen schlugen jedoch gänzlich fehl. Das gleiche Schicksal hatten die Versuche von F. KLEMPERER & LEVY[223]. Die ersten Untersuchungen dieser Forscher sind insofern bemerkenswert, als sie die Vorläufer für die jüngst von v. BEHRING empfohlene Methode der Uebertragung von Immunsubstanzen durch die Milch immuner Tiere darstellen. KLEMPERER & LEVY hatten nämlich anfangs die Idee, durch die Milch von hoch gegen Typhusbazillen immunisierten Ziegen einen günstigen Einfluss auf den Ablauf der Typhuserkrankung erzielen zu können. Der Immunisierungswert der Milch erwies sich aber als zu gering. Auch die später von denselben Forschern versuchte subkutane Injektion von Serum hoch gegen Typhus immunisierter Hunde hatte keine nachweisbare Einwirkung auf den Krankheitsverlauf. BEUMER & PEIPER[16] empfahlen dann auf Grund günstig ausgefallener Tierversuche ihr »antitoxisches« Hammelserum zur Behandlung des Typhus. BÖRGER[20] hatte jedoch mit diesem Serum keine Erfolge. Gleich geringe oder doch recht zweifelhafte Wirkung sahen FRANC POPE[67], BASKETT[8], COOPER[215], BOKENHAM[210] und COWEN[216] von einem angeblich antitoxisch wirkenden, von der Firma Borroughs, Wellcome & Co. bezogenen Typhusserum. Ueber bessere Erfolge berichten SPIRIG[233] und DU MESNIL[133], welche ein vom Berner Seruminstitut (TAVEL) bezogenes durch Immunisierung von Pferden gewonnenes Serum verwandten. Sie sahen nach Injektion von 10—40 ccm des Serums staffelförmigen Abfall der Temperatur. Die Seruminjektionen mussten öfter wiederholt werden.

Angeregt durch die Untersuchungen von R. STERN[175] machte HAMMERSCHLAG[219] den Versuch, durch Injektion von Typhusrekonvaleszenten-Serum die Typhuserkrankung günstig zu beeinflussen, jedoch ohne Erfolg. Wie er berichten auch v. JACKSCH[221], POLLACK[157] und JEŹ[222] über negative Resultate mit dieser Methode; dagegen glauben WEISSBECKER[237], WALGER[234], WALKER[235] und SILVESTRI[232] eine günstige Wirkung des Rekonvaleszentenserums beobachtet zu haben; die wenigen von ihnen so behandelten Fälle lassen jedoch in Anbetracht des wechselvollen Verlaufes der Typhuserkrankung auch eine andere Deutung zu und können zunächst keinen Anspruch auf Beweiskraft machen.

Die geringen Erfolge der eben geschilderten serotherapeutischen Ver-

suche glaubt WASSERMANN[236] durch den Mangel der benutzten Sera an genügendem aktivierenden Komplement erklären zu können. Sein Vorschlag, diesen Mangel durch Zusatz von frischem komplementhaltigem Rinderblut ausgleichen zu können, dürfte jedoch beim Menschen wegen der großen Mengen hierzu nötigen fremdartigen Serums undurchführbar sein (MARX[131]).

PFEIFFER & KOLLE[150] zeigten dann, dass es sich bei allen diesen Versuchen um die Verwendung baktericider Sera handelte und dass solche Sera unter Umständen, anstatt eine Heilung herbeizuführen, im Gegenteil durch rapide Auflösung der Typhusbazillen in dem Körper des Kranken diesen mit den giftigen Leibessubstanzen der Bazillen zu überschwemmen und so den Krankheitszustand zu verschlimmern imstande waren.

Es kam also in erster Linie darauf an, ein antitoxisch wirkendes Serum zu gewinnen, ehe an eine erfolgreiche spezifische Serumbehandlung Typhuskranker gedacht werden konnte.

Dem stand zunächst der Mangel an Methoden entgegen, das Bakterienleibergift der Typhusbazillen rein darzustellen. Aus den Untersuchungen von BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN[23], BITTER[18] sowie PFEIFFER & KOLLE[150] ging hervor, dass Typhuskulturfiltrate entweder gar keine oder doch nur sehr geringe Mengen von Typhustoxinen enthalten. Neuerdings will nun CHANTEMESSE[34] durch Züchtung von Typhusbazillen in einer Milzmazeration, zu der er defibriniertes menschliches Blut hinzugefügt hatte, sowie nachfolgende Filtration der 5—6 Tage alten Kulturen ein Typhustoxin gewonnen haben, von welchem 1 ccm bei intraperitonealer Injektion die tödliche Dosis für 80 g Meerschweinchen darstellt. Durch Behandlung von Pferden mit diesem Toxin will er dann weiterhin ein Serum erzeugt haben[35, 36], das starke kurative Wirkung hat. Von 100 Typhuskranken, die er mit dem Serum behandelte, starben 6; bei den meisten Kranken will er nach den Seruminjektionen schnellen Temperaturabfall bemerkt haben. Neuerdings berichtet CHANTEMESSE[36] über das Resultat seiner Serumtherapie an 507 Typhusfällen. Er hatte auch bei diesen 6 % Mortalität. Besonders günstig sollen durch die Serumbehandlung auf typhöser Basis entstandene eitrige Prozesse beeinflusst worden sein. Bestätigungen dieser Angaben von CHANTEMESSE liegen von anderer Seite bis jetzt nicht vor.

Auch CONRADI[39] will neuerdings auf dem Wege der Autolyse ein hochwirksames Typhustoxin gewonnen haben. Er ging dabei so vor, dass er üppig gewachsene 18stündige Agaroberflächenkulturen in Zentrifugenröhrchen verbrachte, mit $^2/_3$ ihres Volumens 0,85proz. Kochsalzlösung versetzte und nun während 24 bis höchstens 48 Stunden im Brütofen bei 37,5° der Autolyse unterwarf. Darauf filtrierte er durch Berkefeldfilter. Nachdem er sich von der Keimfreiheit des Filtrats überzeugt hatte, engte er es im Vacuumapparat bei 35° C auf $^1/_{10}$—$^1/_{50}$ seines Volumens ein. 0,2 ccm dieses Filtrates genügten, um bei intraperitonealer Injektion Meerschweinchen von 300 g in 24 Stunden zu töten. Zu weiteren Versuchen hat CONRADI sein Autolysat noch nicht verwandt.

Einen ganz eigenartigen Weg, eine spezifische Behandlung des Typhus herbeizuführen, schlug JEŻ[91] ein. Von der WASSERMANNschen Entdeckung, dass als die Bildungstätten der Typhusimmunsubstanzen die blutbildenden Organe anzusehen sind, ausgehend, stellte er sich aus Knochenmark, Milz, Thymus, Hirn und Rückenmark von hoch gegen Typhusbazillen

immunisierten Kaninchen ein Extrakt her; die Organe wurden im Mörser zerrieben, sodann mit einer Mischung von Kochsalz, Alkohol und Wasser vermengt und so für 24 Stunden in den Eisschrank gestellt, alsdann wurde filtriert.

Das Filtrat, eine serumartige, ziemlich klare, rötlichgelbe Flüssigkeit verwandte JEŻ zunächst zu Einspritzungen. Nachdem er sich im Tierversuch von der schützenden Kraft des Extraktes überzeugt hatte, wandte er ihn auch bei typhuskranken Menschen an. Hier blieb der erhoffte Erfolg zunächst aus, so lange JEŻ das Extrakt dem Patienten subkutan injizierte. Dagegen wirkte das Extrakt angeblich gut bei Darreichung per os. In wenigen Tagen soll die Temperatur zur Norm zurückkehren, der Puls sich verlangsamen und kräftigen und das Sensorium frei werden.

JEŻ sieht die Hauptwirkung seines Extraktes in dessen giftbindenden Eigenschaften. Nach den Untersuchungen von MARKL[225] dagegen besitzt das Extrakt keine antitoxischen, sondern lediglich bakterieide Eigenschaften, und zwar in geringerem Grade als das Serum der Tiere, deren Organe zur Erzeugung des Extrakts gedient haben.

Zur Zeit gehören zur Behandlung eines Kranken noch 500—800 ccm Extrakt; da letzteres noch sehr teuer ist (250 ccm kosten 25 Mark), so ist diese Methode der Typhusbehandlung noch sehr kostspielig. Das Extrakt wird im Berner Serum Institut (Prof. TAVEL) fabrikationsmäßig hergestellt.

Ganz hervorragende Erfolge will EICHHORST[56] mit diesem Extrakt bei der Behandlung von 12 Schwerkranken gehabt haben. Er hebt besonders die auffallende Einwirkung auf das Allgemeinbefinden, das Sensorium und Fieber hervor. In gleichem Sinne sprechen sich JEŻ & KLUCK-KLUCZYCKI[95] aus. In einer neueren Arbeit aus der EICHHORSTschen Klinik in Zürich berichtet ESSLINGER[62] über die Wirkung des JEŻschen Extraktes bei 16 schweren Typhusfällen. In 6 von diesen trat die heilende Wirkung des Medikamentes nicht so prompt ein, in einem von ihnen versagte sie ganz. Auch CASARDI[30] will gute Erfolge vom JEŻschen Extrakt gesehen haben. Ungünstig äußert sich dagegen POMETTA[229—230]. Von 6 mit dem Extrakt behandelten Kranken ließen 3 überhaupt keine Wirkung des Medikamentes erkennen, während es bei den 3 übrigen zweifelhaft blieb, ob der günstige Ausgang der Krankheit auf Rechnung der spezifischen Behandlung zu setzen war. Verfasser hat bei gesunden Typhusbazillenträgern eine Einwirkung des JEŻschen Extraktes auf die Ausscheidung der Typhusbazillen nicht beobachtet, wie er sie allerdings auf Grund theoretischer Erwägungen auch nicht erwartet hatte. Bevor ein endgültiges Urteil über dieses Heilmittel abgegeben werden kann, müssen jedenfalls weitere ausgedehnte Beobachtungen abgewartet werden. Die guten Erfolge, von welchen EICHHORST berichtet, ermuntern immerhin zur weiteren Anwendung dieses auf jeden Fall unschädlichen Mittels bei Typhuskranken.

Litteratur.

[1] ACHARD, Action agglutinante du lait de femmes atteintes de fièvre typhoide sur le bacille d'Eberth. La sém. méd., 1896, p. 303. — [2] ACHARD & BENSAUDE, Sur l'agglutination des divers échantillons des bacilles d'Eberth et des bacilles paratyphiques. Compt. rend. de la soc. de biol., 1896, 21. XI. — [3] Dies., Infections paratyphoïdiques. Soc. méd. des hôp., 1896, 27. XI. — [4] ASAKAWA, Ueber das Wesen der Agglutination und eine neue Methode, die Agglutination schnell zu beobachten (Gefriermethode). Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 45. — [5] ASCHOFF, L. Ehr-

lichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Ztschr. f. allg. Physiol., 1902, Bd. 1, H. 3. — [6] BAIL, Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. Prager med. Woch., 1901, Nr. 7; ders., Fortgesetzte Untersuchungen über die Agglutination von Typhusbakterien. Ebd., Nr. 12. — [7] Ders., Versuche über Typhusagglutinine und Präzipitine. Arch. f. Hyg., 1902, Bd. 42, H. 4. — [8] BASKETT, Typhusserum als Heilmittel gegen Typhus. Brit. med. Journ., 21. Febr. 1903. — [9] BASSENGE & RIMPAU, Beitrag zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Typhus. Festschr. z. 60. Geburtstag v. Robert Koch, Jena 1903. — [10] BECO, Note sur la valeur de l'agglutination par le sérum antityphique expérimental comme moyen de diagnostic entre le bacille d'Eberth et les races coliformes. Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 26. — [11] Beobachtungen und Untersuchungen über die Ruhr (Dysenterie). Veröffentl. a. d. Gebiete des Mil.-Sanitätsw., 1902, H. 20. — [12] BERGHINZ, Gazetta degli Ospedali, 1897. — [13] BESREDKA, De l'immunisation active contre la peste, le choléra et l'infection typhique. Ann. Pasteur, 1902, Déc. — [14] BEUMER & PEIPER, Bakteriologische Studien über die ätiologische Bedeutung der Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 1. — [15] Dies., ebd., Bd. 2. — [16] Dies., Ueber die immunisierende und heilende Wirkung antitoxischen Hammelserums gegen das Typhusgift. Ztschr. f. klin. Med., 1895. — [17] BIEBERSTEIN, Beiträge zur Serumdiagnostik des Abdominaltyphus. Ztschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27, H. 3. — [18] BITTER, Ueber Festigung von Versuchstieren gegen die Toxine der Typhusbazillen. Ebd., 1892, Bd. 12. — [19] BORDET, Les leucocytes et les propriétés actives du sérum. Ann. Pasteur, 1895. — [20] BÖRGER, Zur Behandlung des Typhus abdominalis mit antitoxischem Hammelserum. Deutsche med. Woch., 1896, H. 9. — [21] BORMANS, Presse méd., 1898, Nr. 85. — [22] BREUER, Zur Widalschen Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 47 u. 48. — [23] BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN, Ueber Immunität und Giftfestigung. Ztschr. f. Hyg., 1892, Bd. 12. — [24] BRIEGER, Ueber die Darstellung einer spezifisch wirkenden Substanz aus Typhusbakterien. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 27. — [25] L. BRIEGER & M. MAYER, Weitere Versuche zur Darstellung spezifischer Substanzen aus Bakterien, I. Typhusbazillen. Ebd., 1903, H. 18. — [26] BRUNS & KAYSER, Ueber die Verwertbarkeit des Agglutinationsphänomens zur klinischen Diagnose und zur Identifizierung von Bakterien der Typhus-Coligruppe (Paratyphus u. s. w.). Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 43. — [27] H. BUCHNER, Gewinnung von plasmatischen Zellsäften niederer Pilze. Münch. med. Woch., 1897. — [28] BURDACH, Der Nachweis von Typhusbazillen am Menschen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 41, H. 2. — [29] BUSCH, Ueber das Vorkommen der Typhusbazillen im Knochenmark. Ebd., 1898, Bd. 28. — [30] G. CASARDI, L'estratto antitifico Jeï in due casi gravissimi di iléo-tifo. Gazetta degli Ospedali e delle cliniche, 1903, Nr. 35. — [31] CASTAIGNE, Transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant. Soc. de biol., 13. nov. 1897; La sém. méd., 1897, Nr. 54. — [32] A. CASTELLANI, Die Agglutination bei gemischter Infektion. Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40. — [33] CHANTEMESSE & WIDAL, Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. Ann. Pasteur, 1892, Nov. — [34] CHANTEMESSE, Verhandl. d. 9. internat. Kongr. f. Hyg. u. Demographie, 1898. — [35] Ders., Aus der Pariser med. Gesellsch. Deutsche med. Woch., 1901, Vereinsbeil. Nr. 44. — [36] Ders., Die Serumtherapie des Typhus abdominalis. Presse med., 1902, Nr. 103. — [37] E. COHN, Ueber die Immunisierung von Typhusbazillen gegen die baktericiden Kräfte des Serums. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 45, H. 1. — [38] CONRADI, V. DRIGALSKI & JÜRGENS, Ueber eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. Ebd., 1902, Bd. 42. — [39] CONRADI, Ueber lösliche, durch aseptische Autolyse erhaltene Giftstoffe von Ruhr- und Typhusbazillen. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 2. — [40] CROMBIE, Some statistics regarding the effect of inoculation against typhoid fever in South-Africa. The Lancet, 3. Mai 1902. — [41] COURMONT, Journ. de phys. et de pathol. gén., 1902. — [42] CURSCHMANN, Der Unterleibstyphus in Nothnagels spezieller Pathologie und Therapie, Bd. 3. — [43] DIEUDONNÉ, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie, Leipzig 1903. — [44] DOMBROWSKI, Ueber die Widalsche Reaktion und deren praktische Bedeutung. Hyg. Rundschau, 1903, Bd. 13, Nr. 5. [45] v. DRIGALSKI & CONRADI, Ueber ein Verfahren zum Nachweis der Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 39. — [46] v. DRIGALSKI, Ueber eine durch Genuss von Pferdefleisch veranlasste Massenvergiftung. Festschr. z. 60. Geburtstag von Robert Koch, Jena 1903. — [47] Ders., Ueber Ergebnisse bei der Bekämpfung des Typhus nach Robert Koch. Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35, H. 6. — [48] v. DUNGERN, Die Antikörper, Jena 1902. — [49] Ders., Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, H. 4. — [50] DURHAM, Proceedings of the Royal Society, London, XI, vol. 59. — [51] Ders., Note on the diagnostic

value of the serum of typhoid fever patients. The Lancet, 1896, 19. XII. — [52] Ders., On the serumdiagnosis of typhoid fever with especial reference to the bacillus of Gärtner and its allies. Ibid., 1898, 15. I. — [53] Ders., On an epidemie of gastro-enteritis associated with the presence of a variety of the Bacillus enteritidis (Gärtner) and with positive serodiagnostic evidence in vivo and in vitro. Brit. med. journ., 3. IX. 1898. — [54] ECKARDT, Widalsche Serumreaktion bei Weilscher Krankheit. Münch. med. Woch., 1902, Nr. 27. — [55] EHRLICH, Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 12. — [56] EICHHORST, Ueber die Diät bei Abdominaltyphus. Therap. Monatsh., 1900. — [57] EISENBERG & VOLK, Untersuchungen über die Agglutination. Ztschr. f. Hyg., 1902, Bd. 40. — [58] v. ELJASZ-RADZIKOWSKI, Ueber das sogenannte Typhusdiagnosticum. Wiener klin. Woch., 1904, Nr. 10. — [59] EMMERICH & LÖW, Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1899, Bd. 31. — [60] Dies., Die künstliche Darstellung der immunisierenden Substanzen (Nucleasen-Immunproteïdin). Ebenda, 1901, Bd. 32, H. 1. — [61] EMMERICH, LÖW & KORSCHUN, Die bakteriolytische Wirkung der Nukleasen als Ursachen der natürlichen und künstlichen Immunität. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, H. 1. — [62] ESSLINGER, Behandlung des Abdominaltyphus mit dem Antityphusextrakt von Dr. Jeż. Inaug.-Dissert. Zürich 1901. — [63] F. DE FEYFER & H. KAYSER, Eine Paratyphusendemie. Münch. med. Woch., 1902. — [64] FICKER, Ueber ein Typhusdiagnostikum. Berl. klin. Woch., 1903, Nr. 48. — [65] B. FISCHER, Zur Epidemiologie des Paratyphus. Festschr. z. 60. Geburtstag von Robert Koch, Jena 1903. — [66] FÖRSTER, Quantitative Untersuchungen über die agglutinierende und baktericide Wirkung des Blutserums von Typhuskranken und -rekonvaleszenten. Ztschr. f. Hyg., 1897, Bd. 24, H. 3. — [67] FRANC POPE, Four cases of enteric fever treated with antitoxic serum. Brit. med. journ., 30. I. 1897. — [68] C. FRÄNKEL, Ueber den Wert der Widalschen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 2. — [69] C. FRÄNKEL & SOBERNHEIM, Versuche über das Zustandekommen der künstlichen Immunität. Hyg. Rundschau, 1894. — [70] E. FRÄNKEL, Ueber spezifische Behandlung des Abdominaltyphus. Deutsche med. Woch., 1893. — [71] E. FRÄNKEL & OTTO, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 39. — [72] FROSCH, Ueber regionäre Typhusimmunität. Festschrift zum 60. Geburtstag von Robert Koch, Jena 1903. — [73] GILBERT & FOURNIER, Contribution à l'étude de la psittacose. Bull. de l'acad. de méd., 1896, 20. X. — [74] GRUBER, Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Wiener klin. Woch., 1896, Nr. 11/12. — [75] Ders., Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus. Verhand. des Kongr. f. inn. Med. in Wiesbaden, 1896. — [76] GRUBER & DURHAM, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und Typhusbacillus. Münch. med. Woch., 1896, Nr. 13. — [77] GRÜNBAUM, Preliminary note on the use of the agglutinative action of human serum for the diagnosis of enteric fever. The Lancet, 1896, vol. 2, Nr. 12, 19. IX. — [78] Ders., Blood and the identification of bacterial species. Science progress, 1897, vol. 1, Nr. 5. — [79] Ders., Ueber den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung von menschlichem Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 13. — [80] HAEDKE, Die Diagnose des Abdominaltyphus und Widals serum-diagnostisches Verfahren. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 2. — [81] M. HAHN, Immunisierungs- und Heilungsversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Woch., 1897. — [82] HAMBURGER, Ueber spezifische Virulenzsteigerungen in vitro. Wien. klin. Woch., 1903, Nr. 4. — [83] HAUSHALTER, Bericht über die Serumdiagnose bei Kindern. III. franz. Kongr. f. inn. Med., Presse méd., 1896, Nr. 80. — [84] HEIM, Blut, Körperzellen und Bakterien. Münch. med. Woch., 1901, Nr. 18. — [85] Ders., Ueber die Wirkung von Blut und Körperzellen auf Bakterien. Festschr. d. Univ. Erlangen z. Feier d. 80. Geburtstags d. Prinzreg. v. Bayern, Leipzig 1901. — [86] HETSCH, Ueber die Differenzierung der wichtigsten Infektionserreger gegenüber ihnen nahestehenden Bakterien. Klin. Jahrb., 1904. — [87] HETSCH & LENTZ, Beitrag zur Frage nach der Spezifizität der im Serum des normalen und choleraimmunisierten Pferdes enthaltenen Agglutinine. Festschr. z. 60. Geburtstag v. Robert Koch, Jena 1903. — [88] HOFFMANN, Zur Frage des Paratyphus mit besonderer Berücksichtigung der bei ihm fehlenden Widalschen Reaktion. Hyg. Rundschau, 1902, Nr. 17. — [89] Ders., Ueber das Auftreten von Agglutininen nach kutaner Infektion. Ebd., 1903, Nr. 3. — [90] HÜNERMANN, Bakteriologische Befunde bei einer Typhusepidemie. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 40. — [91] ERWIN JACOBSTHAL, Ueber trockne Konservierung agglutinierender und präzipitierender Sera. Arch. f. Hyg., Bd. 48, H. 3. — [92] MAURO JATTA, Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbacillus und der

Mikroorganismen der Coligruppe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 33, H. 2. — [93] JEHLE, Ueber die Agglutinationskraft und den Bakterienbefund in Föten typhuskranker Mütter. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 20. — [94] JEŻ, Ueber Typhusbehandlung mit einem Antityphusextrakt. Ebd., 1899, Nr. 8. — [95] JEŻ & KLUX-KLUCZYCKI, Zur Therapie des Abdominaltyphus mit Jeż Antityphusextrakt. Ebd., 1901, Nr. 4. — [96] JOOS, Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination, I. und II. Teil. Ztschr. f. Hyg., 1899, Bd. 36 und 1902, Bd. 40. — [97] Ders., Untersuchungen über die verschiedenen Agglutinine des Typhusserums. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, H. 10. — [98] JUREWITSCH, Ueber den vererbten und intrauterinen Uebergang der agglutinierenden Eigenschaften des Blutes und die Bildung der Agglutinine im Körper der Embryonen. Ebd., 1903, Bd. 33, H. 2. — [99] G. JÜRGENS, Beobachtungen über die Widalsche Reaktion und die Mitagglutination der Typhoidbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 43. — [100] KASEL & MANN, Beiträge z. Lehre d. Gruber-Widalschen Serumdiagnose des Unterleibstyphus. Münch. med. Woch., 1899, Nr. 18. — [101] KASTEN, Ueber die Bildung von spezifischen Antikörpern nach kutaner Infektion. Deutsche med. Woch., 1903, H. 36. — [102] KAYSER, Die Gruber-Widalsche Probe bei Mischinfektion durch Typhusbazillen und Staphylokokken. Arch. f. Hyg., 1903, Bd. 48, H. 4. — [103] KIRSTEIN, Ueber Beeinflussung der Agglutinierbarkeit von Bakterien, insbesondere von Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 46. — [104] KISSKALT, Beiträge zur Lehre von der natürlichen Immunität. Ebd., 1903, Bd. 45, H. 1. — [105] KLIMOFF, Zur Frage der Immunstoffe des Organismus. Ebd., 1901, Bd. 37, H. 1. — [106] KLINGER, Beitrag zum v. Drigalski-Conradischen Verfahren des Typhusbazillennachweises und zur Identifizierung typhusverdächtiger Bazillen durch die Agglutinationsprobe. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32, Nr. 7. — [107] R. KOCH, Die Bekämpfung des Typhus. Veröffentl. a. d. Geb. d. Mil.-Sanitätsw., 1903, H. 21. — [108] KÖHLER, Das Agglutinationsphänomen. Klin. Jahrb., 1901, Bd. 8, H. 1. — [109] Ders., Die Widalsche Reaktion bei Gelbsucht. Münch. med. Woch., 1903, H. 32. — [110] KOLLE, Zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 9. — [111] Ders., Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., 1903, Bd. 11. — [112] KORTE, Ein Beitrag zur Kenntnis des Paratyphus. Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 44. — [113] KRAUS & BUSWELL, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöteten Pyocyaneuskulturen. Wiener klin. Woch., 1894. — [114] KRAUS, Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten in Cholera-, Typhus- und Pestbazillenkulturen, erzeugt durch homologes Serum. Ebd., 1897, Nr. 31. — [115] Ders., Ueber die diagnostische Verwertbarkeit der spezifischen Niederschläge. Ebd., 1901. — [116] S. KRÜGER, Ueber die chemische Wirkung der Elektrolyse auf toxische und immunisierende Bakteriensubstanzen. Deutsche med. Woch., 1895, Nr. 21. — [117] KÜHNAU, Ueber die Serodiagnostik beim Abdominaltyphus. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 19. — [118] KURTH, Ueber typhusähnliche durch einen bisher nicht beschriebenen Bacillus (Bacillus bremensis febris gastricae) bedingte Erkrankungen. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 30 u. 31. — [119] LANDOUZY & GRIFFON, Transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant. Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 6. XI. 1897. — [120] LENTZ & TIETZ, Eine Anreicherungsmethode für Typhus- und Paratyphusbazillen. Münch. med. Woch., 1903, Nr. 49. — [121] LEVY, Ein Beitrag zur Immunisierung mit Typhusbazillen und Typhusimmunität. Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 33. — [122] LEVY & GIESSLER, Untersuchungen über Typhusserum. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 50 u. Nr. 51. — [123] E. LEVY & P. LEVY, Ueber das Hämolysin des Typhusbacillus. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 30, H. 10. — [124] LICHTHEIM, Sitzungsbericht des Vereins der wissenschaftlichen Heilkunde in Königsberg in Pr. v. 26. X. 1896. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 32. — [125] C. LIEBERMEISTER, Diagnose und Prognose des Abdominaltyphus in v. Leyden und F. Klemperer, Die deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts, Bd. 2. — [126] LIPSCHÜTZ, Ueber die bakteriologische Diagnose des Typhus abdominalis mit Hilfe des v. Drigalski-Conradischen Nährbodens und der Agglutination. Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 35, H. 6. — [127] LÖFFLER & ABEL, Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute typhus- und coliimmuner Tiere. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 19. — [128] LÖWIT, Ueber Niederschlagsbildung bei der Agglutination. Ebd., 1903, Bd. 34, H. 2/3. — [129] MAHRT, Ueber den Uebergang der Typhusagglutinine von der Mutter auf das Kind. Centralbl. f. Stoffw. u. Verd.-Krankh., 1901, H. 1. — [130] MARSDEN, Brit. med. journ., 1901. — [131] MARX, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten, Kapitel Typhus. Bibl. v. Coler, Berlin 1902. — [132] DU MESNIL DE ROCHEMOND, Ueber die Gruber-Widalsche Serumdiagnostik bei Typhus abdominalis. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 5. — [133] DU MESNIL, Ueber die Heilserumbehandlung des Typhus abdominalis Ebd., 1902, Nr. 29. — [134] METSCH

nikoff. Ann. Pasteur, 1895. — [135] Ders., Immunität bei Infektionskrankheiten, Jena 1902. — [136] Meunier, Sém. méd., 1897. — [137] Meyer, Ueber das Fickersche Typhusdiagnosticum. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 7. — [138] P. Th. Müller, Ueber die Immunisierung des Typhusbacillus gegen spez. Agglutinine. Münch. med. Woch., 1903, Nr. 2. — [139] Neisser & Shiga, Ueber freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 4. — [140] Neisser & Wechsberg, Ueber die Wirkungsart baktericider Sera. Münch. med. Woch., 1901, Nr. 13. — [141] Nicolle & Trenel, Recherches sur le phénomène de l'agglutination. Ann. Pasteur, 1902, Nr. 8. — [142] de Nobele, Le séro-diagnostic dans les affections gastro-intestinales d'origine alimentaire. Ann. de la soc. méd. Gand, 1899. Ders., 2. Mémoire, ibid., 1901, cit. n. van Ermengem, Die pathogenen Fleischvergiftungen, dies. Handb., Bd. 2. — [143] van Oordt, Zur Serodiagnostik des Typhus abdominalis. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 13. — [144] Paltauf, Ueber Agglutination und Präzipitation. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 50. — [145] Petruschky, Bacillus faecalis alcaligenes. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 19. — [146] Ders., Ueber die pathogene Wirkung des Typhusbacillus auf Tiere und die Verleihung des Impfschutzes gegen dieselbe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 12, 1902. — [147] Ders., Spezifische Behandlung des Abdominaltyphus. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 12. — [148] R. Pfeiffer, Ein neues Grundgesetz der Immunität. Ebd., 1896, Nr. 7 u. 8. — [149] R. Pfeiffer & Kolle, Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20. — [150] Dies., Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1896, Bd. 21. — [151] Dies., Zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen vermittelst Serums der gegen Typhus immunisierten Tiere. Deutsche med. Woch., 1896, Nr. 12. — [152] Dies., Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. Ebd., Nr. 46. — [153] Pfeiffer & Marx, Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1898, Bd. 27. — [154] Dies., Ueber Schutzimpfungen gegen Cholera und Typhus mit konserviertem Impfstoff. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 31. — [155] E. Pfuhl, Eine Vereinfachung des Verfahrens zur Serodiagnostik des Typhus. Centralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 21, H. 2. — [156] F. Pick, Ueber die Widalsche Serumdiagnose des Typhus abdominalis unter Berücksichtigung der Trockenmethode. Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 4. — [157] G. Pollack, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit Blutserum von Typhusrekonvaleszenten. Ztschr. f. Heilk., 1896, XVII. — [158] Posselt & v. Sagasser, Ueber Beeinflussung der Agglutinine durch spezifische Absorptionen nebst Bemerkungen über den Wert der Serodiagnostik bei Typhus und Dysenterie. Wiener klin. Woch., 1903. — [159] Pröscher, Zur Anstellung der Widalschen Reaktion. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, H. 9. — [160] Remlinger, Contribution expérimentale à l'étude de la transmission héréditaire de l'immunité contre le bacille d'Eberth et du pouvoir agglutinant. Ann. Pasteur, 1899, t. 13, Nr. 2. — [161] Rénon, Nécessité d'examiner les cultures avant l'addition de sérum. Sem. méd., 1897. — [162] Rodet, Sur la rélation entre l'agglutinabilité et l'aplitude à provoquer la formation d'agglutinine. Compt. rend. de la soc. de biol., 1902, 15. II. — [163] Rumpf, Die Behandlung des Typhus abdominalis mit abgetöteten Kulturen des Bacillus pyocyaneus. Deutsche med. Woch., 1893. — [164] Sacquépée, Veränderlichkeit der Agglutinierbarkeit des Typhusbacillus. Ann. Pasteur, April 1901. — [165] H. Schottmüller, Ueber eine das Bild des Typhus bietende Erkrankung, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 32. — [166] Ders., Weitere Mitteilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen (Paratyphus). Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1901, Bd. 36, H. 3. — [167] Schuhmacher, Beitrag zur Frage des Ueberganges der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. Ebd., 1901, Bd. 37. — [168] Schütze, Ueber die spezifische Wirkung einer aus Typhusbakterien gewonnenen Substanz im tierischen Organismus. Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 27. — [169] Shiga, Ueber aktive Immunisierung von Menschen gegen den Typhusbacillus. Berl. klin. Woch., 1904, Nr. 4. — [170] Siniew, Serodiagnostik des Typhus nach Widal, Medizinskoje Obozrenie, 1897, Nr. 22. — [171] Sion & Negel, Ueber eine von einem atypischen Colibacillus veranlasste typhusähnliche Hausepidemie hydrischen Ursprungs. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32, H. 7—10. — [172] Sklower, Beiträge zur Serumdiagnostik des Typhus abdominalis. Inaug.-Diss., Leipzig 1897. — [173] Stäubli, Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung der Typhusagglutinine. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33, H. 5. — [174] Ders., Zur Frage des Ueberganges der Typhusagglutinine von der Mutter auf den Fötus. Ebd., H. 6. — [175] R. Stern, Ueber Immunität gegen Abdominaltyphus. Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 37. — [176] Ders., Ueber die Wirkung des menschlichen Blutserums auf

die experimentelle Typhusinfektion. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1894, Bd. 16. — [177] Ders., Diagnostische Blutuntersuchungen beim Abdominaltyphus. Centralbl. f. innere Med., 1896, Nr. 49. — [178] Ders., Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 11 u. 12. — [179] Ders., Ueber den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus. Ebd., 1903, H. 30/31. — [180] R. Stern & W. Korte, Ueber den Nachweis der baktericiden Reaktion im Blutserum der Typhuskranken. Ebd., 1904, Nr. 10. — [181] Stevenson, The prophylactic treatment of enteric fever by inoculation. The Dublin Journ. of med. science, 1902, XII. [182] Thiercelin & Lenoble, Action agglutinante du lait d'une typhique sur les cultures du bacille d'Eberth. Presse med., 1896. — [183] Tooth, Sitzungsbericht der Clinical Society in London vom 8. u. 22. März 1901. Deutsche med. Woch., 1901 Vereinsbeil. Nr. 17. — [184] Totsuka, Studien über Bacterium coli. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 45, H. 1. — [185] Trommsdorf, Ueber Gewöhnung von Bakterien an Alexine. Arch. f. Hyg., Bd. 39. — [186] Troussaint, La réaktion de Widal et le prognostic de la fièvre typhoide. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903, t. 55 Nr. 3. — [187] Volk & de Waele, Ueber Hemmungserscheinungen bei frischen Immunsera. Wiener klin. Woch., 1902, Nr. 49. — [188] Walker, Ueber die bakteriolytischen Wirkungen der Typhus- und Choleraimmunsera unter aëroben und anaëroben Verhältnissen. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29, H. 10. — [189] Ders. Immunisation against Immunserum. Journ. of Pathol. and Bakt., 1902, vol. 8, Nr. 1 — [190] A. Wassermann, Weitere Mitteilungen über Seitenkettenimmunität. Berl klin. Woch., 1898. — [191] Ders., Ueber Agglutinine und Präzipitine. Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, 1902, Bd. 42. — [192] Ders., Experimentelle Beiträge zur Frage der aktiven Immunisierung des Menschen. Festschrift zum 60. Geburtstag von Robert Koch, Jena 1903. — [193] Weeney, Agglutinability of different races of the typhoid bacillus. Brit. med. journ., 1899. — [194] Weinberg, Quelques facts de serodiagnostik de la fièvre typhoide. La presse méd., 1896, Nr. 104. — [195] Widal, Sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Bull. de la soc. méd. des hôpit., 1896, 26. VI. — [196] Ders., A propos du sérodiagnostic. Compt. rend. des séances de la soc. biol., 1897, 30. I. — [197] Ders., Compt. rend. du Congr. internat. de méd. à Moskow, 1899, T. 3. — [198] Widal & Nobécourt, Compt. rend. de la soc. de biol., 1896. — [199] Widal & Sicard, ebd., 1896, 28. XI. — [200] Dies., Transmission de la substance agglutinante typhique par l'allaitement. La sem. méd., 1897. — [201] Wright & Semple, Remarks of vaccination against typhoid fever. Brit. med. journ., 1897, 30. Jan. — [202] Wright & Leishman, Remarks on the results, which habe been obtained by the antityphoid inoculations and on the methods which habe been employed in the preparation of vaccine. Ebd., 1900. — [203] Wright, On the results which habe been obtained by the antityphoid inoculations. The Lancet, 1900, vol. 1. — Ders., A note on the results obtained by the antityphoid inoculations in the beleagured garrison in Ladysmith. Ibid., vol. 2. — [204] Ders., Note on the results obtained by the antityphoid inoculations in Egypt and Cyprus during the year 1900. Ibid., 1901, vol. 1. — [205] Ders., Sitzungsber. d. Med. Soc. v. 28. Okt. 1901. Deutsche med. Woch., 1901, Vereinsbeil., Nr. 43. — [206] Ders., The Lancet, 1903. — [207] Zängerle, Agglutinierende Fähigkeit des Blutes bei einem gesunden Kinde einer typhuskranken Mutter. Münch. med. Woch., 1900, H. 26. — [208] Zupnik, Widalsche Serumreaktion bei Weilscher Krankheit. Ebd., 1903, Nr. 31. — [209] Zupnik & Posner, Typhus und Paratyphus. Prager med. Woch., 1903. — [210] Bokenham, The serumtherapy of typhoid fever. Brit. med. journ., 1898. vol. 1. — [211] Boyd, The Edinburgh hospital in South-Afrika and its work. Scot. med. and surg. journ., 1901. — [212] Cadell, A case of typhoid fever treated by the injection of pure ferments. Brit. med. journ., 1897, vol. 2. — [213] Cayley, A note on the value of inoculation against enteric fever. Ibid., 1901, Nr. 2089. — [214a] Cole, Ueber die Agglutination verschiedener Typhusstämme. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 46, H. 3. — [214b] Ders., Experimenteller Beitrag zur Typhusimmunität. Ebd. — [215] Cooper, Severe case of typhoid fever, in which antitoxin was succesfully employed. Brit. med. journ., 1897, vol. 1. — [216] Cowen, Antityphoidserum in the treatment of enteric fever. The Lancet, 1899, vol. 2. — [217] Deutsch Ann. Pasteur, 1901. — [218] Elliot & Washburn, Abdominaltyphus in Südafrika. Sitzungsber. d. med. Soc., 28. Okt. 1901. — [219] Hammerschlag, Ein Beitrag zur Serumtherapie. Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 30. — [220] Hippius Wratsch (russisch) 1901. — [221] v. Jacksch, Ueber die Behandlung des Typhus abdominalis mit Blutserum von Typhusrekonvaleszenten. Verh. d. 13. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1895. — [222] Jeź, Ueber die antitoxische und therapeutische Wirkung des menschlichen Blutes nach überstandenem Abdominaltyphus. Wien med. Woch., 1898, Nr. 19. — [223] F. Klemperer & Levy, Ueber Typhusheilserum

lin. Woch., 1895. — [224] LECREUX, Observation de fièvre typhoide grave, ərmique et ataxique, traitée par les lotions froides et la levure de bière. des prat., 1903, Nr. 1. — [225] MARKL, Experimentelle Untersuchungen über ıtityphusextrakt Jeź'. Wien. klin. Woch., 1902, Nr. 3. — [226] MELVILLE, on 295 cases of enteric fever; general hospital; Tin town, Ladysmith. Brit. ›urn., 1901, vol. 1. — [227] NAUMANN, Die spezifische Typhusbehandlung. f. diät. u. physik. Therapie, 1903, Bd. 7, H. 1. — [228] OSBORN, Hospital ments in the South-African war. The Lancet, 1900, vol. 1. — [229] Po- Zur Behandlung d. Abdominaltyphus mit dem Antityphusextrakt von Vien. med. Woch., 1901, Nr. 28. — [230] Ders., Bemerkungen zur Behandlung ›dominaltyphus mit dem Antityphusextrakt von Jeź. Correspondenzbl. eiz. Aerzte, 1901, Nr. 23 u. Wien. med. Woch., 1901, Nr. 46. — [231] PRESSER, lie Behandlung des Typhus abdominalis mit Injektionen von Kulturflüssig- von Bac. typhi und Bac. pyocyaneus. Ztschr. f. Heilk., 1885, Bd. 16. — ESTRI, Sieroterapie in due casi di tifo. Gazz. d. osped., 1898. — [233] SPIRIG, ll von Abdominaltyphus mit Typhusserum behandelt. Crrspdbl. f. Schweiz. 1898, Nr. 13. — [234] WALGER, Beitrag zur Behandlung d. Abdominaltyphus ıschlichem Rekonvaleszentenserum. Centralbl. f. inn. Med., 1898, Nr. 37. — V. WALKER, On the production and specific treatment of typhoid infektion ıals. The journ. of path. and bact., vol. 7, Nr. 4. — [236] A. WASSERMANN, ıeue Versuche auf dem Gebiete der Serumtherapie. Deutsche med. Woch., r. 18. — [237] WEISSBECKER, Heilserum gegen Typhus, Scharlach, Pneumonie. f. klin. Med., 1897, Bd. 32, H. 1 u. 2. — [238] WRIGHT, Med. Rec., 1904.

XVII.

Immunität bei Ruhr.

Von

Dr. Otto Lentz

in Berlin, z. Z. Idar a. d. Nahe.

Einleitung.

Als SHIGA[26, 27] im Jahre 1898 in Japan und KRUSE[14] zwei Jahre nach ihm in Deutschland den Mikroben entdeckten, welchen wir nach dem heutigen Stande der Wissenschaft als den Erreger der verbreitetsten Form der epidemischen Ruhr ansehen, waren unsere Kenntnisse über die bei den verschiedensten Infektionskrankheiten in dem kranken und genesenden Körper auftretenden Immunitätserscheinungen durch eine große Zahl von Arbeiten, welche sich an die grundlegenden Untersuchungen der KOCHschen und PASTEURschen Schule anschlossen, bereits so erheblich gefördert worden, dass es nicht wundernehmen konnte, dass die bei Diphtherie, Tetanus, Cholera, Typhus, Pest und anderen Krankheiten gemachten Erfahrungen bei dem Studium des neuentdeckten Mikroben sofort weitestgehende Anwendung fanden. Sprach doch vieles dafür, dass auch bei der epidemischen Ruhr die primäre Erkrankung im Körper des von ihr Genesenen, abgesehen von Rezidiven, einen Grad von Immunität hinterlasse. PFEIFFER & KOLLE, GRUBER & DURHAM, WIDAL u. a. hatten im Blutserum des infizierten Individuums das Auftreten von baktericiden und agglutinierenden Substanzen, welche ihre spezifische Wirkung wesentlich nur gegenüber dem infizierenden Bakterium entfalten, nachgewiesen und in ihnen den leicht nachweisbaren Ausdruck der durch die erfolgte Infektion im Organismus hervorgerufenen Immunitätsreaktion erkannt. Zugleich aber erblickten sie in dieser eigenartigen spezifischen Wirkung des Kranken- und Immunserums auch ein beweisendes Moment für die ätiologische Bedeutung des durch solches Serum spezifisch beeinflussten Mikroorganismus. So war es natürlich, dass schon die ersten Untersucher, welche sich mit diesem neuentdeckten Krankheitserreger beschäftigten, auf den Nachweis solcher Substanzen in dem Blute der an der Krankheit Leidenden oder von ihr Genesenen ihr Hauptaugenmerk richteten, um durch diesen Nachweis zugleich Anhaltspunkte für die ätiologische Bedeutung der in den Stühlen der Kranken nachgewiesenen Bazillen für die epidemische Ruhr zu gewinnen.

Agglutinationswirkung des Immunserums.

In der That gelang es auch SHIGA[26, 27, 28] und KRUSE[14, 15] nachzu-
:isen, dass das Blutserum vieler der von ihnen untersuchten Kranken
n von ihnen entdeckten Bacillus noch in oft recht hohen Verdünnungen
r Agglutination zu bringen vermochte, während das Blutserum von
sunden oder an anderen Krankheiten Leidenden diese Fähigkeit nicht
saß. Allerdings war die Agglutinationsreaktion auch bei Leicht-
ınken sowie bei schweren, infausten Fällen zuweilen nur schwach
:r gar nicht vorhanden[28]. Da sie jedoch bei allen Kranken mit deut-
ı ausgeprägten Symptomen fast regelmäßig vom siebenten Tage der
ankheit ab, sowie bei Ruhrrekonvaleszenten meist vorhanden war,
;erten SHIGA und KRUSE nicht, sie als einen Beweis für die ätiolo-
che Bedeutung des neuen Mikroorganismus zu deuten.

Ihre Angaben bezüglich der Agglutinationsreaktion des Kranken-
ums gegenüber den in den Dejektionen der Dysenteriekranken ge-
ıdenen, mit dem SHIGA-KRUSEschen Bacillus identischen Mikroben
rden weiterhin von PFUHL, v. DRIGALSKI und SCHMIEDICKE[35] während
· Döberitzer Epidemie, von VEDDER & DUVAL[33, 34] an Kranken aus
·schiedenen Epidemieen, die sie in Nordamerika beobachteten, von
LLER[20] in Steiermark, DÖRR[5] im Militärlager in Bruck a. L., ROSEN-
ıL[21] in Moskau, CONRADI[2] in Metz und VAILLARD & DOPTER[32] in
lfrankreich bestätigt.

Da die Agglutinationsreaktion im Blutserum der Ruhrkranken ver-
tnismäßig spät auftritt und höhere Werte erst in der Rekonvaleszenz
eicht (SHIGA[28], PFUHL[35], CONRADI[2]), so hat sie für die Diagnose der
:rdies gewöhnlich mit ganz charakteristischen Erscheinungen ein-
zenden Krankheit nicht die hohe Bedeutung wie die WIDALsche
ıktion für die Frühdiagnose des Typhus. Dazu kommt, dass auf der
he der Krankheit in der Regel die Sicherstellung der Diagnose durch
ı Nachweis des Krankheitserregers in den typischen blutig-schleimigen
jektionen leicht gelingt, so dass wir hier eines Hilfsmittels für den
irekten Nachweis des Infektionserregers entbehren können. Dagegen
ın letzterer von Bedeutung sein, wenn es sich darum handelt, in
em zweifelhaften Falle bei einem Rekonvaleszenten festzustellen, ob
sich bei der abgelaufenen Krankheit um epidemische durch Bazillen
vorgerufene Dysenterie gehandelt hat.

Nach KRUSE[15] ist die Serumreaktion bei der Ruhr beweisend, wenn
noch in einer Serumverdünnung von 1 : 50 eintritt, während PFUHL[35]
ıeigt ist, bereits die in der Serumverdünnung 1 : 30 binnen einer Stunde
tretende Agglutination als beweisend anzusehen, weil er mit dem
:um von Gesunden oder an anderen Krankheiten Leidenden niemals
stärkeren Verdünnungen als 1 : 20 Agglutination der Ruhrbazillen er-
lte. Da er aber ebenso wie GRAF[35] und BISCHOF[35] fand, dass ver-
ıiedene Stämme des Ruhrbacillus teils leichter, teils schwerer agglutí-
bel waren, so spricht er sich dahin aus, dass eine Agglutination der
hrbazillen in der Verdünnung 1 : 50 eines Rekonvaleszentenserums
ter allen Umständen für die Diagnose Ruhr beweisend sei. Beob-
ıtungen über stärkere Mitagglutination des SHIGA-KRUSEschen Bacillus
rch das Serum an anderen Krankheiten Leidender sind bisher nicht
tgeteilt worden. Auch JÜRGENS[13], welcher in Westpreußen eine Ruhr-
idemie beobachtete, als deren Erreger er den dem SHIGA-KKUSEschen

Bacillus nahestehenden FLEXNERschen Bacillus feststellen konnte, hebt ausdrücklich hervor, dass das Serum seiner Patienten den SHIGA-KRUSEschen Bacillus unbeeinflusst ließ. Dieselbe Beobachtung machten DEYCKE & RESCHAD EFFENDI[39] in Konstantinopel an dem Serum von Ruhrkranken, bei denen sie teils den FLEXNERschen, teils den von DEYCKE beschriebenen Bacillus[3] fanden.

Umgekehrt konnten aber SCHMIEDICKE[35], sowie MARTINI & LENTZ[18] feststellen, dass das Serum von Ruhrrekonvaleszenten sowohl gewisse Coliarten als auch eine ganze Reihe dem SHIGA-KRUSEschen Bacillus ähnlicher Stäbchen oft ebenso stark oder noch etwas höher als den SHIGA-KRUSEschen Mikroben agglutinierten. Auf diesen Umstand ist auch die irrige Annahme von SHIGA[28], KRUSE[15], FLEXNER[9] und FOULERTON[10] zurückzuführen, dass die von SHIGA, KRUSE, FLEXNER und STRONG gefundenen Stäbchen untereinander identisch seien, ein Irrtum, zu dem sie dadurch verführt wurden, dass sie Rekonvaleszentenserum zum Nachweis der Identität dieser kulturell sehr ähnlichen Bakterien verwandten. Vielleicht findet in einer ähnlichen irrtümlichen Deutung der Wirkung von Rekonvaleszentenseris die neuerdings von DUVAL & BASSETT[8] gemachte Mitteilung ihre Erklärung, dass ein von ihnen bei Sommerdiarrhöe der Kinder gefundenes Stäbchen mit dem SHIGAschen und FLEXNERschen Bacillus identisch sei. MARTINI & LENTZ[18] warnen deshalb davor, Rekonvaleszentenserum zur Identifizierung der Ruhrbazillen zu verwenden.

Wie im Serum der Ruhrkranken und -rekonvaleszenten treten auch im Blute von künstlich mit Ruhrbazillen immunisierten Tieren Agglutinine auf und lassen sich hier leicht nachweisen. Leider ist es nur sehr schwierig, Tiere auf einen hohen Immunitätsgrad zu bringen, weil die Ruhrbazillen ein außerordentlich stark wirkendes Gift produzieren, das die kleineren Laboratoriumstiere schon in geringen Dosen tötet und auch bei größeren leicht Marasmus erzeugt. TH. MÜLLER[20] und DOMBROWSKI[4] brachten durch subkutane Injektionen abgetöteter Bazillen Kaninchen im besten Falle auf einen Agglutinationstiter von 1 : 250, DÖRR[5] auf 1 : 400. Das Serum von Hammeln, welche KRUSE[15] in gleicher Weise immunisierte, agglutinierte Ruhrbazillen noch in der Verdünnung 1 : 1000; MARTINI & LENTZ[18] erzielten bei einer Ziege einen Agglutinationswert des Serums von 1 : 500, das bei diesem Tier später von LENTZ bis auf 1 : 2000 gesteigert werden konnte[17]. Ein von SHIGA[31] hergestelltes Pferdeimmunserum agglutinierte Ruhrbazillen in der Verdünnung 1 : 1600, während GAY[11] ebenfalls bei Pferden Agglutinationswerte von 1 : 5000 erzielt haben will.

Die Agglutinationswirkung von derartigem hochwertigen künstlichen Immunserum ist das beste Hilfsmittel für die Identifizierung des SHIGA-KRUSEschen Bacillus und seine Differenzierung von anderen ihm morphologisch und kulturell nahestehenden Mikroben[18, 17, 12, 5]. Zwar tritt, wie aus den Untersuchungen von POSSELT & V. SAGASSER[23] hervorgeht, auch bei der Immunisierung mit Ruhrbazillen im Blute der Versuchstiere neben der erheblichen Bildung des (den Ruhrbacillus stark beeinflussenden) Hauptagglutinins auch eine Steigerung der Menge der (auf andere Bakterienarten einwirkenden) Nebenagglutinine ein. Die Produktion dieser letzteren ist jedoch, wie auch Verfasser bestätigen kann[17], nur gering und macht sich auch nach lange Zeit fortgesetztem Immunisierungsprozess niemals störend bemerkbar.

SHIGA[31] stellte in einem agglutinierenden Immunserum, das 2 Jahre lang mit Karbol versetzt aufbewahrt worden war, ein Sinken des Agglu-

tinationstiters fest, der dadurch bedingt war, dass, im Sinne EHRLICHS ausgedrückt, ein Teil des Agglutinins durch Verlust der zymophoren Gruppe in Proagglutinoïd (syn. Agglutinoïd EISENBERG und VOLK, Agglutinophor BAIL) übergegangen war. Die gleiche Umwandlung des Agglutinins konnte SHIGA auch durch Erwärmen auf 65° C, längeres Belichten oder Behandeln des Serums mit Chloroform bewirken.

Zur Konservierung von agglutinierendem Ruhrserum kann Verfasser das Trocknen in einem Vacuumapparat empfehlen. Von ihm in dem Serumtrockenapparat des Instituts für Infektionskrankheiten*) getrocknetes und dann in braune Glasröhrchen eingeschmolzenes Ruhrziegenserum hat bis jetzt ein Jahr lang seinen Agglutinationswert unverändert erhalten.

Betreffend die Ausführung der Agglutination der Ruhrbazillen ist zu bemerken, dass die Agglutination im hängenden Tropfen und ihre Beurteilung mittelst der mikroskopischen Betrachtung mehr noch als beim Typhusbacillus und Choleravibrio geeignet sind, zu Trugschlüssen zu verleiten, weil die Ruhrbazillen und die ihnen verwandten Mikroorganismen große Neigung haben, in kleinen Häufchen zusammenzuklumpen. Für die Agglutination der Ruhrbazillen im hängenden Tropfen ist auch die Beobachtung PFUHLS[35] von Wichtigkeit, dass bei Einsaat zu großer Bakterienmengen die Agglutination ausbleiben kann. PFUHL[35] empfiehlt weiterhin eine andere Methode der Agglutination, bei der er die Serumverdünnungen in Blockschälchen mit den gleichen Mengen Bazillenkultur versetzt und die Präparate nach einstündigem Aufenthalt im Brutschrank mit schwacher Vergrößerung unter dem Mikroskop betrachtet. CONRADI[2] mischt in Uhrschälchen gleiche Teile der Serumverdünnung und einer Aufschwemmung einer Agarkultur von Ruhrbazillen in Kochsalzlösung und betrachtet nach 20 Minuten. MARTINI & LENTZ[18] empfehlen die Agglutination im Reagenzglase und ihre makroskopische Beurteilung. Sie schwemmen 1 Oese (= 2 mg) 20stündiger Agarkultur in 1 ccm der mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Serumverdünnung auf, verbringen die Röhrchen für 20—24 Stunden in den Brütschrank und untersuchen sie nach kurzem, kräftigem Schütteln. Letzteres ist notwendig, da auch verwandte Bakterien Neigung zum Zusammenballen haben und so Agglutination vortäuschen können. Durch das Schütteln werden derartig zusammengeklumpte Bakterien aber wieder gleichmäßig verteilt, während echte Agglutinationshäufchen nicht zerstört werden. Auch DÖRR[5] und HETSCH[12] empfehlen diese Methode der Agglutinationsprüfung. Kontrollen mit normalem Serum derselben Tierart, von der das agglutinierende Serum stammt, sowie mit der zur Verdünnung des Serums dienenden 0,85proz. Kochsalzlösung sind in jedem Falle unerlässlich.

Die von PFUHL und CONRADI empfohlene Untersuchung der Präparate nach 1 bezw. $^1/_2$stündigem Aufenthalt im Brütofen ist nicht empfehlenswert, da alsdann der Agglutinationsprozess noch nicht abgelaufen ist, besonders, wenn die Präparate während der Zeit in vollständiger Ruhe sich befunden haben. Der Prozess wird nämlich dadurch erheblich beschleunigt, dass man die Bakterien-Serum-Aufschwemmung sei es im hängenden Tropfen oder im Schälchen, sei es im Reagenzglase, in leichte

*) Beschrieben bei KOLLE, Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., 1903.

pendelnde Bewegung versetzt; man kann dann, wenn die Bildung kleinster Häufchen einmal begonnen hat, das schnelle Wachsen der Flöckchen sehr deutlich wahrnehmen.

Bakteride Stoffe.

Normale Sera besitzen gegenüber dem Ruhrbacillus nur geringe baktericide Wirkung bei Mischung von Serum und Kultur in vitro. Normales Menschenserum erwies sich KRUSE[16] gegenüber virulenter Ruhrbazillenkultur als wirkungslos, dagegen wurden abgeschwächte Kulturen durch dasselbe Serum zur Auflösung gebracht. Auch GAY[11] fand die baktericide Kraft normalen Menschenserums gegenüber virulenter Dysenteriekultur sehr schwach. SHIGA[31] prüfte die baktericide Kraft normalen Menschen-, Pferde-, Rinder-, Hunde-, Meerschweinchen-, Kaninchen-, Ziegen- und Hammelserums. Nur die beiden letztgenannten Serumarten waren imstande in Mengen von 0,3 bei 3stündiger Einwirkung $^1/_{500}$ mg Ruhrbazillenagarkultur abzutöten.

Der Nachweis baktericider Kräfte im Ruhrimmunserum ist sowohl SHIGA als auch KRUSE gelungen. SHIGA[31] stellte die Versuche nach dem Vorbilde von NEISSER & WECHSBERG im Reagenzglase an, derart, dass er inaktives Pferdeimmunserum, dem er aktives normales Serum des Menschen und verschiedener Tierarten zugesetzt hatte, mit Ruhrbazillen versetzte und nach 3stündiger Einwirkung des Serums mit dieser Aufschwemmung Kulturen anlegte. Er konnte dabei konstatieren, dass in den mit normalem aktiven Pferde- und Menschenserum versetzten Röhrchen die Ruhrbazillen abgetötet waren.

KRUSE[16] impfte Ruhrbazillen in einen hängenden Tropfen von Blutserum gesunder Menschen, dem er auf etwa tausend Teile ein Teil seines von immunisierten Pferden oder Eseln gewonnenen Ruhrserums hinzugefügt hatte, welch letzteres vorher durch Erwärmen auf 55° inaktiviert worden war; er konnte dann unter dem Mikroskop verfolgen, wie die Ruhrbazillen in wenigen Stunden ihre Form veränderten, aufquollen, sich auflösten und schließlich mit Zurücklassung spärlicher körniger Reste ganz verschwanden. Das den Versuchen der beiden Forscher Gemeinsame ist der wichtige Nachweis, dass das durch Immunisierung mit Ruhrbazillen beim Pferde gewonnene baktericide Immunserum im normalen Menschenblute passende Komplemente findet.

Eine sehr energische Auflösung der Ruhrbazillen konnte Verfasser beobachten, wenn er Meerschweinchen, die er sehr vorsichtig durch subkutane Injektionen kleiner abgetöteter Bakterienmengen gegen Ruhr immunisiert hatte, lebende Ruhrbazillen intraperitoneal injizierte. Die Bakterien quollen auf und lösten sich in Granula auf. Nach 3 bis 4 Stunden waren keine unveränderten Bazillen mehr im Peritonealexsudat zu sehen.

Dagegen ist es bisher nicht gelungen, das Phänomen der Auflösung der Ruhrbazillen zu beobachten, bei Verwendung nicht vorbehandelter Tiere und gleichzeitiger Injektion von Kultur und Immunserum. Jedoch fand KRUSE[16] bei Anstellung des PFEIFFERschen Versuches mit seinem Pferdeimmunserum, dass die Bazillen einige Stunden nach der Einspritzung aus dem Peritonealexsudat derjenigen Versuchstiere, welche weiterhin am Leben blieben, verschwunden waren. Sein Serum schützte dabei die Meerschweinchen noch in Mengen von $^1/_{80000}$ g gegen eine Dosis Ruhrbazillen, welche das Kontrolltier in 20 Stunden tötete.

Es besteht sonach die Möglichkeit, auch die bakterieiden Kräfte genügend hochwertiger künstlicher Immunsera zur Differentialdiagnose der Ruhrbazillen im PFEIFFERschen Versuch zu verwerten. Ausschlaggebend wird hierbei wie beim Typhusbacillus weniger die Beobachtung der Auflösung der Ruhrbazillen als vielmehr der Ausgang des Versuchs, das Ueberleben bezw. der Tod der Versuchstiere und das Verschwinden der Bazillen aus dem Peritoneum sein. Doch dürfte wegen der großen Giftigkeit der Ruhrbazillen die PFEIFFERsche Versuchsanordnung keine praktische Bedeutung haben.

Antitoxine.

Ob im Ruhrimmunserum auch Antitoxine enthalten und wirksam sind, ist heute noch nicht entschieden. Wenn man die ausgesprochene Giftigkeit der Ruhrbazillen und ihrer Kulturfiltrate die noch zu besprechenden Heilerfolge, die mit solchem Serum erzielt worden sind, sowie die von SHIGA[30] mit der Simultanmethode erzielten günstigen Immunisierungsresultate berücksichtigt, so ist die Möglichkeit jedenfalls nicht von der Hand zu weisen, dass in dem Ruhrimmunserum auch Antitoxine vorhanden und wirksam sind. Während es CONRADI[1] nicht gelang, in bakterienfreien Filtraten von Dysenteriebouillonkulturen giftige Substanzen nachzuweisen, konnte er aus den Dysenteriebazillen ein sehr wirksames Toxin extrahieren, wenn er ihre in Kochsalzlösung aufgeschwemmten Agarkulturen für 2 × 24 Stunden bei 37° der Autolyse unterwarf, die Aufschwemmungen dann filtrierte und das Filtrat auf $^1/_{10}$—$^1/_{50}$ seines Volums im Vacuum einengte. Zu einem ähnlichen Resultat gelangten NEISSER und SHIGA[21] dadurch, dass sie in Kochsalzlösung aufgeschwemmte Dysenterieagarkulturen bei 60° C abtöteten, sodann während 2 × 24 bei 37° aufbewahrten und darauf durch Reichelkerzen filtrierten.

ROSENTHAL[25] gelang es in bakterienfreien Filtraten 30 Tage alter Dysenteriekulturen in MARTINscher Bouillon, TODD[38] in ebensolchen Filtraten von Kulturen in stark alkalischer Bouillon stark toxische Wirkung nachzuweisen. ROSENTHAL konnte in der Toxinlösung mittels Alkohol einen krystallinischen Niederschlag erzeugen, welcher in Wasser gelöst stark toxisch wirkte. Diese beiden Forscher konnten mittels ihrer Toxine Tiere gegen Dysenteriebazillen immunisieren. Das Serum von Tieren, die ROSENTHAL mittelst Ruhrkultur immunisiert hatte, paralysierte hierbei die Wirkung des Toxins, während umgekehrt das Serum der mittelst des Toxins behandelten Tiere gegen die Injektion der Bakterien schützte.

Wesen der Ruhrimmunität.

Ueber das eigentliche Wesen der Ruhrimmunität sind wir noch ebenso im unklaren, wie über das Wesen der Immunität bei anderen Infektionskrankheiten. Auch aus dem Serum ruhrimmuner Tiere verschwinden die uns als Maßstab der Immunität dienenden Immunsubstanzen verhältnismäßig rasch, ohne dass damit die Immunität erlischt; in dem Vorhandensein dieser Immunsubstanzen kann also nicht das eigentliche Wesen der Immunität erblickt werden. Dagegen hat Verfasser bei der Immunisierung einer Ziege gegen Ruhr eine Beobachtung gemacht, welche gleich den im Kapitel Typhusimmunität erwähnten Beobachtungen

von v. DUNGERN[6,7] und COLE*) dafür zu sprechen scheint, dass durch den Immunisierungsprozess die die Immunsubstanzen produzierenden Organe in einen dauernden Zustand erhöhter Empfindlichkeit versetzt werden, demzufolge sie nunmehr in den Stand gesetzt sind, auf einen verhältnismäßig kleinen Reiz einer neuen Infektion mit einer kräftigen Produktion der Immunsubstanzen zu antworten (siehe oben, KOLLE, Aktive Immunität).

Bei der Immunisierung der Ziege mussten nämlich öfter größere Pausen eingeschaltet werden, um dem Tier Zeit zur Erholung zu gönnen. Gleichzeitig erwies es sich als notwendig, mit den Injektionsdosen ständig herunterzugehen, weil das Tier auf die größeren Dosen mit außerordentlich hohem Fieber und starken Gewichtsverlusten reagierte. Während jener Pausen ging der Agglutinationstiter des Serums dieser Ziege häufig auf 1 : 100 herab, es genügte dann schon die intravenöse Injektion von $^1/_2$ abgetöteten Agarkultur der Ruhrbazillen, um das Serum wieder auf seinen vor Beginn der Pause beobachteten Agglutinationstiter zu bringen, ja letzterer hob sich so allmählich noch von 1 : 500 bis 1 : 2000, während im Beginn der Behandlung die intravenöse Injektion von 8 ganzen lebenden Agarkulturen den Agglutinationstiter des Serums nur von 1 : 300 auf 1 : 500 hatte steigern können.

Aktive Immunisierung.

Während es leicht gelingt, Tiere gegen die Erreger der Cholera, des Typhus, der Pest u. a. zu immunisieren, bereitet der passiven Immunisierung unserer gebräuchlichsten Versuchstiere gegen den Erreger der Dysenterie die große Toxizität seiner Kulturen nicht unerhebliche Schwierigkeiten. Ganz ungeeignet hierzu sind Kaninchen, da sie ganz besonders empfindlich gegen das Gift des Ruhrbacillus sind. TH. MÜLLER[20] und DOMBROWSKI[4] brachten, wie erwähnt, durch subkutane Injektionen abgetöteter Bazillen Kaninchen im besten Falle auf einen Agglutinationstiter ihres Serums von 1 : 250, DÖRR[5] auf 1 : 400. Leichter schon, aber auch noch unter großen Verlusten an Tieren gelingt es, Meerschweinchen gegen den Dysenteriebacillus zu immunisieren. Verfasser gelang es durch sehr vorsichtig gesteigerte subkutane Injektionen abgetöteter Ruhrbazillen (bei einer Anfangsdosis von 2 Normalösen Kultur) Meerschweinchen so weit zu immunisieren, dass sie die intraperitoneale Injektion der 6fachen tödlichen Dosis (2 Oesen) lebender Kultur vertrugen. Sehr häufig beobachtete Verfasser nach der Injektion bei seinen Versuchstieren Eiterungen an den Injektionsstellen; der Eiter war meist steril. KRUSE[15] immunisierte Hammel durch subkutane Injektionen abgetöteter Ruhrbazillen und gewann so ein agglutinierendes Serum vom Titer 1 : 1000. Die bakteriolytische und schützende Wirkung dieses Serums war sehr gering. MARTINI & LENTZ[18] behandelten eine Ziege mit anfangs subkutanen, später intravenösen Injektionen anfänglich abgetöteter und danach lebender Ruhrkulturen, sie konnten sich dabei von der weit kräftigeren Wirkung der intravenösen gegenüber den subkutanen Injektionen überzeugen. Das Tier ertrug, als der Agglutinationstiter seines Blutserums den Wert 1 : 500 erreicht hatte, die intravenöse Injektion von 12 Agarkulturen lebender Ruhrbazillen und 14 Tage später die subkutane In-

*) Cit. nach mündlicher Mitteilung von Herrn Prof. WASSERMANN.

jektion von 48 abgetöteten Kulturen. Ein wesentliches Steigen des Agglutinationstiters wurde nach Injektion dieser gewaltigen Kulturmassen nicht bemerkt. Letzteres trat jedoch, wie erwähnt, ein, als nach einer mehrmonatlichen Pause, die durch Krankheit des Tieres bedingt war, die Injektionen mit kleinen Dosen ($^1/_2$ abgetöteten Kultur intravenös) in großen Intervallen von 1—2 Monaten fortgesetzt wurden. Trotz aller Vorsicht trat aber auch bei diesem Tiere ein allmählich zunehmender Marasmus ein, in welchem die Ziege zu Grunde ging. Auch das Serum dieser Ziege wirkte nur sehr wenig bakteriolytisch und erst die große Dosis von 0,5 desselben schützte im PFEIFFERschen Versuch Meerschweinchen gegen eine Oese (entsprechend der 3fach tödlichen Dosis) lebender Kultur.

Besser eignen sich nach SHIGA[28], KRUSE[16], GAY[11] und MASON[19] zur aktiven Immunisierung Esel und Pferde, die die intravenöse Injektion großer Kulturmengen vertragen.

GABRITSCHEWSKI[36] immunisierte Pferde in der Weise, dass er auf mehrere subkutane Injektionen von steigenden Dosen des von ROSENTHAL[25] dargestellten löslichen Ruhrtoxins ebensolche Injektionen kleiner, allmählich steigender Dosen lebender Dysenteriekultur folgen liess. Nach mehrfachem Wechseln zwischen Toxin und Kultur vertrugen die Pferde recht erhebliche Dosen von beiden und gaben 3—4 Monate nach Beginn der Immunisierung ein Serum, das gut agglutinierte und stark antitoxisch sowie baktericid wirkte.

SHIGA[30] empfiehlt ferner zur Immunisierung kleinerer Tiere die Anwendung der Simultanmethode. Er verreibt abgetötete Ruhrkultur im Mörser, mischt Immunserum hinzu und spritzt dieses Gemenge den Tieren subkutan ein. 4 Tage später spritzt er dann den Tieren die gleiche Menge abgetöteter Ruhrkultur jedoch ohne Serumzusatz ein. Seine Versuchstiere ertrugen alsdann die Injektion der 3fach tödlichen Menge lebender Bazillenkultur. Der Vorzug dieser Methode soll darin bestehen, dass die Injektionen der so hergestellten Impfstoffes besser vertragen und die nach der Injektion von abgetöteten Ruhrbazillen beobachteten schweren Reaktionszustände vermieden werden.

GAY[11] versetzte Aufschwemmungen von lebenden Ruhragarkulturen mit 0,5 % Trikresol und impfte mit diesem Impfstoff Pferde. Er erzielte mit 3—4 subkutanen Injektionen ein gut agglutinierendes Serum. Nach länger (4—5 Monate) fortgesetzter Immunisierung der Pferde zeigte ihr Serum auch präventive und kurative Wirkung. Tötete er die Bakterien vor dem Zusatze des Trikresols ab, so war die Wirkung des Impfstoffes erheblich schwächer als nach Zusatz des Trikresols zu den lebenden Kulturen.

Aktive Immunisierung des Menschen (Schutzimpfung).

Der aktiven Immunisierung des Menschen stellen sich gleichfalls infolge der großen Giftigkeit der Ruhrkulturen nicht unerhebliche Schwierigkeiten entgegen. Es bilden sich an der Injektionsstelle nach Einspritzung abgetöteter Kultur starke Infiltrate (SHIGA[28] und KRUSE[15]) und bisweilen Eiterung (SHIGA[28]), während die gleichzeitig einsetzenden und mehrere Tage anhaltenden Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Kopfschmerz und allgemeines Krankheitsgefühl einen recht unangenehmen und tagelang andauernden Krankheitszustand bedingen. In größerem Maßstabe sind aktive Immunisierungen an Menschen bisher

nur von Shiga[30] vorgenommen worden und zwar mit Hilfe der Simultanmethode, bei welcher die der Injektion folgende Reaktion nur gering ist.

In den Jahren 1898—1900 hat Shiga auf diese Weise 10000 Japaner in Gegenden, in denen die Ruhr epidemisch wütete, behandelt. Der erzielte Impfschutz war bezüglich der Morbidität kein besonders großer, denn auch die so behandelten Personen erkrankten an Ruhr in gleicher Weise wie nicht geimpfte, jedoch will Shiga bei seinen Schutzgeimpften eine erhebliche Herabsetzung der Mortalität (in manchen Gegenden von 30—40 % der Erkrankten auf 0 %) konstatiert haben. Da aber auch dieser immerhin als günstig zu bezeichnende Einfluss der Schutzimpfung nicht lange vorhält, schlägt Shiga selbst vor, sich bei der Ruhr mit der passiven Immunisierung zu begnügen.

Passive Immunität, Serumbehandlung.

Praktisch angewandt hat die Serumtherapie bei der Ruhr zuerst Shiga[28, 32]. Er hat während einer schweren Ruhrepidemie in Japan, bei welcher ca. 22 % aller Kranken starben, im Institut für Infektionskrankheiten in Tokio etwa 200 Ruhrkranke rein medikamentös, und daneben ohne besondere Auswahl 300 Patienten mittels Injektionen von Ruhrserum behandelt, das er von hoch gegen Ruhrbazillen immunisierten Pferden gewonnen hatte. Von diesem Serum schützten wenige Milligramm Meerschweinchen gegen die 5fach tödliche Dosis lebender Ruhrbazillen. Bei den mit Ruhrbazillen behandelten Patienten betrug die Mortalität procentualiter berechnet nur ein Drittel derjenigen der rein medikamentös behandelten Ruhrkranken. Die Krankheitsdauer wurde durch die Serumbehandlung bei den in Heilung übergehenden Fällen erheblich verkürzt, von 40 Tagen auf 25 Tage herabgesetzt, während bei den letal endenden Fällen der tödliche Ausgang deutlich verzögert wurde.

Auch Kruse[16] hat das Serum hoch gegen den Ruhrbacillus immunisierter Esel und Pferde zu therapeutischen Zwecken benutzt. Von diesem Serum schützte $^1/_{50}$ mg Meerschweinchen gegen die einfach tödliche Dosis Ruhrkultur. Kruse berichtet, dass er mit den Seruminjektionen bei seinen Kranken die Mortalität von 11 auf 8 %, oder, wenn er 3 letal verlaufene Fälle ausschaltet, die von vornherein aussichtslos waren, auf 5 % herabgedrückt habe. Kruse giebt aber selbst zu, dass die Zahl der von ihm spezifisch Behandelten noch zu gering sei, um ein abschließendes Urteil über den Wert seines Serums zu gestatten.

Als einen direkten Ausdruck der Serumwirkung glaubt Shiga wie auch Kruse die außerordentlich schnelle Abnahme der Zahl der Stuhlgänge bei ihren mit Immunserum behandelten Patienten ansehen zu dürfen, eine Beobachtung, die sie bei rein medikamentös behandelten Kranken nie gemacht haben.

Rosenthal[37] hat mit dem von Gabritschewski[38] hergestellten Ruhrserum 157 Dysenteriekranke behandelt und von ihnen nur 4,5 % verloren, während von rein medikamentös behandelten Kranken 10—11 % starben. Die therapeutische Dosis des Serums betrug 20 ccm, nur in schweren Fällen wurde die 2—3fache Dosis verwandt. Konnte die Serumbehandlung in den ersten 3 Tagen der Erkrankung eingeleitet werden, so soll Heilung bisweilen schon nach 1—2 Tagen eingetreten sein.

Sind die mit der Serumtherapie bei der Ruhr erzielten Erfolge noch nicht bedeutend, so berechtigt das bisher Erreichte doch zu der Hoffnung, dass sie bei weiterer Ausbildung wertvolle Dienste bei der Behandlung Ruhrkranker leisten wird.

Anhang.

Nach den Untersuchungen von GAY[11], PARK & CAREY[22], besonders aber nach den neueren Forschungen von MORGENROTH[40], JÜRGENS[13] sowie DEYCKE & RESCHAD EFFENDI[39] gewinnt es immer mehr an Wahrscheinlichkeit, dass auch der von FLEXNER[9] auf den Philippinen gefundene und als Erreger der Ruhr angesprochene Bacillus als selbstständiger Krankheitserreger neben dem SHIGA-KRUSEschen Ruhrbacillus auf der Erde weit verbreitet und imstande ist, Ruhrepidemieen hervorzurufen. Außer auf den Philippinen und in Amerika ist er nunmehr auch bei Ruhrkranken in China (MORGENROTH), Westpreußen (JÜRGENS) und in Konstantinopel (DEYCKE & RESCHAD EFFENDI) gefunden worden. An den beiden letzten Fundorten konnte mit größtmöglicher Sicherheit die etwa gleichzeitige Anwesenheit des SHIGA-KRUSEschen Bacillus ausgeschlossen werden. Außer dem Misslingen des kulturellen Nachweises dieses letzteren Mikroben sprach hierfür auch die ganz eindeutige Agglutinationsreaktion des Kranken- und Rekonvaleszentenserums, welches den FLEXNERschen Bacillus in z. T. noch recht hohen Verdünnungen zur Agglutination brachte, während es den SHIGA-KRUSEschen Bacillus auch in starken Konzentrationen unbeeinflusst ließ. JÜRGENS und DEYCKE konnten bei dieser Gelegenheit die Angaben von MARTINI & LENTZ[18] über die Differenzierung dieser beiden verschiedenen Bakterienarten mittels hochwertigen künstlichen Immunserums bestätigen.

Es erübrigt noch zu erwähnen, dass GAY Pferde mittels Injektionen von FLEXNER-Kulturen, die er durch Trikresol-Zusatz abgetötet hatte, hoch immunisiert und ihr Serum zu therapeutischen Zwecken, angeblich mit gutem Erfolge, verwandt hat.

Litteratur.

[1] CONRADI, Ueber lösliche, durch aseptische Autolyse erhaltene Giftstoffe von Ruhr- und Typhusbazillen. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 2. — [2] Ders., Ueber eine Kontaktepidemie von Ruhr in der Umgegend von Metz. Festschr. z. 60. Geburtstage von Robert Koch. Jena 1903. — [3] DEYCKE, Zur Aetiologie der Dysenterie. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 1. — [4] DOMBROWSKI, Zur Biologie der Ruhrbazillen. Arch. f. Hyg., Bd. 47, H. 3. — [5] DÖRR, Beitrag zum Studium des Dysenteriebacillus. Centralbl. f. Bakt. Bd. 34, H. 5. — [6] v. DUNGERN, Die Antikörper. Jena 1903. — [7] Ders., Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 34, H. 4. — [8] DUVAL & BASSETT, The etiology of the summer diarrheas of infants. Ebd., 1902, Bd. 33, H. 1. — [9] FLEXNER, A comparative study of dysenteric bacilli. Ebd., 1901, Bd. 30, H. 12. — [10] FOULERTON, The etiological significance of Bacillus dysenteriae (Flexner) as tested by the agglutinative reaction with the serum of patients suffering from dysenteric symptoms. Ebd., 1902, Bd. 31, H. 5. — [11] GAY, Vaccination and Serum Therapy against the bacillus of Dysentery. Pennsylvania med. bull., 1902. — [12] HETSCH, Ueber die Differenzierung der wichtigsten Infektionserreger gegenüber ihnen nahestehenden Bakterien. Klin. Jahrbuch, 1904. — [13] JÜRGENS, Zur Aetiologie der Ruhr. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 46. — [14] KRUSE, Ueber die Ruhr als Volkskrankheit und ihren Erreger. Ebd., 1900, Nr. 40. — [15] Ders., Weitere Untersuchungen über die Ruhr und die Ruhrbazillen. Ebd., 1901, Nr. 23 u. 24. — [16] Ders., Die Blutserumtherapie bei der Dysenterie. Ebd., 1903, Nr. 1 u. 3. — [17] LENTZ, Weitere Beiträge zur Differenzierung des Shiga-Kruseschen und des Flexnerschen Bacillus. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 43, H. 3. — [18] MARTINI & LENTZ, Die Differenzierung

der Ruhrbazillen mittelst der Agglutination. Ebd., 1902, Bd. 41, H. 2. — [19] MASON, Bacillary dysentery (Shiga). Journ. of the amer. med. assoc., 1903. — [20] MÜLLER, Ueber den bakteriologischen Befund bei einer Dysenterieepidemie in Südsteiermark. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, H. 12. — [21] NEISSER & SHIGA, Ueber freie Rezeptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 4. — [22] PARK & CAREY, The presence of the Shiga variety of dysentery bacilli in an extensive epidemic of dysentery with notes upon the serums reaction obtained. Journ. of med. research, 1903, Nr. 3. — [23] POSSELT & V. SAGASSER, Ueber Beeinflussung der Agglutinine durch spezifische Absorption, nebst Bemerkungen über den Wert der Serodiagnostik bei Typhus und Dysenterie. Wiener klin. Woch., 1903, H. 24. — [24] ROSENTHAL, Zur Aetiologie der Dysenterie. Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 6. — [25] Ders., Das Dysenterietoxin (auf natürlichem Wege gewonnen). Ebd., 1904, Nr. 7. — [26] SHIGA, Ueber den Erreger der Dysenterie in Japan (vorl. Mitteilung). Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 23, H. 14. — [27] Ders., Ueber den Dysenteriebacillus (Bacillus dysenteriae). Ebd., 1898, Bd. 24, H. 22—24. — [28] Ders., Studien über die epidemische Dysenterie in Japan unter besonderer Berücksichtigung des Bacillus dysenteriae. Deutsche med. Woch., 1901, Nr. 43—45. — [29] Ders., Ueber die Priorität der Entdeckung des Ruhrbacillus und der Serumtherapie bei der Dysenterie. Ebd., 1903, Nr. 7. — [30] Ders., Ueber Versuche zur Schutzimpfung gegen die Ruhr. Ebd., 1903, Nr. 18. — [31] Ders., Weitere Studien über den Dysenteriebacillus. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 41, H. 3. — [32] VAILLARD & DOPTER, Étiologie de la dysenterie épidémique. Presse méd., 1903. — [33] VEDDER & DUVAL, The etiology of acute dysentery in the United States. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 31, H. 4. — [34] Dies., The etiology of acute dysentery in the United States. The journ. of exper. med., vol. 6, Nr. 2, 1902. — [35] Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens, H. 20, 1902. — [36] GABRITSCHEWSKI, Ueber die Technik der Immunisierung von Pferden gegen Dysenterie. Centralbl. f. Bakt., Ref., Bd. 34, 1904. H. 16/17. — [37] ROSENTHAL, Ueber Serotherapie der Dysenterie. Ebd. — [38] TODD, Ueber ein Antitoxin bei Dysenterie. Brit. med. Journ., 5. Dez., 1903. — [39] DEYCKE & RESCHAD EFFENDI, die Dysenterie in Konstantinopel in Rieder-Pascha: Für die Türkei. Bd. 2, Jena, 1904. — [40] MORGENROTH, Ueber Ruhruntersuchungen in China, im besonderen über die Bakterienarten, die bei chinesischer Ruhr gefunden u. durch Blutserum agglutiniert wurden. Arch. f. Schiffs- u. Tropen-Hyg. Bd. 8, 1904.

XVIII.

Spezielle Immunitätslehre betr. Bacterium coli.

Von

Prof. M. Pfaundler

in Graz.

Die Frage der Immunität gegen Coliinfekte hat eine eingehende, systematische Bearbeitung bisher nicht erfahren — offenbar wohl deshalb, weil das praktische Interesse hieran jenem beträchtlich nachsteht, welches das Studium des entsprechenden Kapitels bei den »pathogenen Mikroben« (im engeren Sinne des Wortes) beansprucht. Während bei der Inangriffnahme allgemeiner Themen aus der Morphologie und Biologie der Spaltpilze der weitverbreitete, leicht erhältliche Darmbewohner vielfach zum Objekte der Forschung gedient hat, wählte man zu Studien über Reaktions- und Abwehrvorrichtungen der Organismen gegen bakterielle Prozesse mit Vorliebe jene Spaltpilzarten, welche als Erreger umschriebener Krankheitsbilder beim Menschen oder bei gewissen Tierarten bekannt waren. Die einschlägigen Kenntnisse sind aus diesem Grunde noch durchaus lückenhaft und es lassen sich die völlig zerstreuten Angaben der Litteratur zu keinem homogenen, plastischen Bilde vereinen.

Ueber angeborene (natürliche) Disposition und Immunität Coliinfekte betreffend ist nicht viel bekannt. Bei der durchschnittlich überhaupt geringen Pathogenität des Bact. coli treten Verschiedenheiten in den einzelnen Tierklassen wenig hervor.

Von den Versuchstieren ist nach CESARIS-DEMEL & ORLANDI am empfänglichsten das Meerschweinchen, welchem in absteigender Reihe folgen sollen: Kaninchen, Hund, Pferd. Kaltblüter sind zum mindesten nicht giftfest, wahrscheinlich auch nicht immun s. strict.

Thatsachen, welche die Variabilität der Disposition von Art, Rasse und Individuum beleuchten, begegnet man häufig.

Die Disposition zu Coliinfekten kann ohne Zweifel auch erworben werden, bezw. aus besonderer Ursache höhere Grade erreichen. Hierfür werden jene Momente verantwortlich, von denen auch sonst bekannt ist, dass sie die natürliche Schutzkraft des Organismus herabsetzen können, also namentlich Verschlechterung des allgemeinen Ernährungszustandes und sonstige Schädigungen mannigfacher Art.

Fastende Tiere erliegen der Infektion mit Bact. coli leichter als normal ernährte. Dagegen steigt nach ROGER & JOSUÉ die Resistenz der Tiere in

den ersten Tagen nach beendeter Fastenperiode an. Aehnlich wie Nahrungsentziehung wirkt Wasserentziehung. Uebermüdete Tiere (CHARRIN & ROGER) können leicht einer Selbstinfektion vom Darme aus erliegen. Niedrige Umgebungstemperatur (Winter!) vermindert die Widerstandsfähigkeit von Versuchstieren gegen Coliinfektion. Auf Behandlung mit Typhustoxin kommt es bei Tieren leicht zu einer Autoinfektion mit Bact. coli vom Darme aus (SANARELLI).

Anderseits kann Immunität (»erhöhte Resistenz«) durch Einflüsse erworben werden, welche die gegenteiligen Folgen haben.

Wie des weiteren ausführlicher berichtet werden soll, wurde die Thatsache gefunden und mehrfach bestätigt, dass die Vorbehandlung von Versuchstieren mit Typhuskulturinjektionen die Widerstandsfähigkeit derselben gegen Coliinfekte vermehrt. Dieser Impfschutz ist jedoch ein vorübergehender und kann mit dem Serum des Tieres nicht übertragen werden; es handelt sich dabei nicht um eine spezifische Immunisierungswirkung, sondern im wesentlichen um eine »vermehrte Resistenz« im Sinne von PFEIFFER & ISSAEFF, wie sie in gleicher Weise auch durch Injektion indifferenter Substanzen (Kochsalzlösung, Harn, Bouillon, normales Blutserum u. s. w.) erzielbar ist.

Umgekehrt gewährt nach KLEIN, SOBERNHEIM, KANTHACK & WESBROOK Injektion mit Bacti coli einen deutlichen, aber gleichfalls rasch vorübergehenden, nicht übertragbaren, somit nicht spezifischen Impfschutz gegen spätere Einverleibung von Cholerakulturen (WESBROOK).

Höheres Interesse als die Erscheinungen der allgemeinen Immunität und Disposition beanspruchen jene der **erworbenen, spezifischen Immunität.**

Die spezifische Immunität s. strict. gegen Bact. coli kann sein:

a) eine aktive, d. h. erworben durch Ueberstehen eines spontanen oder experimentellen colibazillären Krankheitsprozesses oder aber durch Einverleibung von toxischen Stoffwechselprodukten des Spaltpilzes;

b) eine passive, erworben durch Uebertragung von Immunkörpern, die aus spezifisch immunisierten Tieren stammen.

Man kann ferner von einer aktiven und passiven Giftfestigkeit gegen Bact. coli sprechen.

Zusammenhängende Versuchsreihen über spezifische Immunität gegen Bact. coli wurden vor Entdeckung der Serumreaktionen weniger allgemeinen, theoretischen Forschungszwecken zuliebe, als hauptsächlich aus folgendem zweifachem Anlasse unternommen. Erstens, weil man dachte, auf diesem Wege einen Beitrag zu der Anfang der neunziger Jahre aufgeworfenen Identitätsfrage von Bact. typhi und Bact. coli zu liefern und zweitens, weil man die Verwertung von Coliimmunserum zu therapeutischen Zwecken ins Auge fasste.

Ad 1. SANARELLI, CESARIS-DEMEL & ORLANDI und AGRÒ fanden ungefähr gleichzeitig*) (1893) und unabhängig voneinander, dass gegen Bact. coli immunisierte Tiere (Meerschweinchen) die Injektion letaler Dosen von Typhuskultur und gegen Typhus immunisierte Tiere letale Mengen von Colikultur vertragen, ohne schweren Schaden zu leiden. Sie schlossen daraus, dass eine »biologische Aequivalenz« der Stoffwechsel- und der Reaktionsprodukte bei beiden Bakterien besteht.

*) SANARELLI publizierte erst 1894 aus dem Jahre 1892 stammende Versuche.

Neisser, der dieselbe Frage gleichfalls unabhängig auf demselben ege zu beantworten unternahm, gelangte zu einem entgegengesetzten gebnisse. Er arbeitete mit weißen Mäusen und fand, dass diese ere durch wiederholte Inokulation von Typhusbazillen gegen die zehn- zwanzigfache kleinste tödliche Dosis von Typhuskultur geschützt, inen hinreichenden Impfschutz gegen die Infektion mit der zwei- bis ifach tödlichen Dosis von Bact. coli besitzen und umgekehrt. Der iderspruch dieser Ergebnisse mit den früher erhobenen erklärt sich durch, dass Neisser seine Versuchsbedingungen auf höhere Forde- igen eingestellt hatte. Er giebt auch zu bedenken, dass in solchen rsuchen eine unbeabsichtigte Auswahl besonders widerstandsfähiger ere bei der viele Opfer fordernden Immunisierung als Fehlerquelle in tracht komme. Seine Schlussfolgerung lautet dahin, dass die beiden kroben verschiedene Gifte im Tierkörper produzieren, daher auch als ezifisch verschieden anzusehen seien.

Die Frage wurde hierauf von Löffler & Abel einer nochmaligen ngehenden Prüfung unterzogen. Löffler & Abel dachten daran, dass sich bei der von den Vorgenannten beobachteten Schutzwirkung um ne nicht spezifische Resistenzvermehrung handeln könne; sie experi- entierten daher nicht in der Weise, wie ihre Vorgänger mit Infektion r gegen den artverwandten Mikroben immunisierten Tiere selbst, son- ern sie suchten im Blutserum der Tiere die spezifischen Antikörper achzuweisen, indem sie dessen Schutzwirkung bei gleichzeitiger Injektion it letalen Kulturdosen an anderen Tieren feststellten.

Auf diesem Wege hatte Funck bereits vor ihnen ein negatives Er- ebnis erhalten, d. h. er hatte gefunden, dass ein wechselseitig chützendes Serum nicht gewonnen wird (Infektion mit der mehrfach ödlichen Dosis). Löffler & Abel gelangten u. a. zu folgenden Thesen:

1. »Durch Behandlung von Hunden mit steigenden Dosen virulenter Kulturen von Bact. typhi und Bact. coli werden in dem Blute dieser Tiere Körper erzeugt, welchen eine spezifische Schutzwirkung innewohnt nur gegenüber derjenigen Bakterienart, welcher sie ihre Entstehung verdanken*).
2. Normales Serum zeigt eine schützende Wirkung gegen die einfach tödliche Dosis von Typhus- und Colikulturen, sowie auch gegen niedere Multipla derselben.
3. Die spezifische Wirksamkeit der Schutzstoffe in dem Blute vorbehandelter Tiere tritt erst dann zutage, wenn man den zu schützenden Tieren Multipla jener Bakteriendosen beibringt, gegen welche das normale Serum Schutz verleiht.
4. Typhusserum schützt gegen eine etwas höhere Dosis von Colibakterien, wie normales Serum, und vice versa*). In diesem etwas erhöhten Schutze kommt gewissermaßen die Familienverwandtschaft beider Bakterienarten zum Ausdruck.«

Die genaue Beachtung der quantitativen Verhältnisse in diesen Ver- uchen trug das Wesentliche zur Aufklärung früherer Widersprüche bei.)ie obige Frage war damit im Sinne der dualistischen Auffassung be-

*) Die beiden Thesen 1. und 4. stehen streng genommen in einem gewissen Viderspruche, der im Sinne der Versuchsergebnisse behoben werden könnte, wenn an zu 1. hinzufügen würde: »und — in geringerem Grade — gegenüber deren ichsten Verwandten«.

antwortet. Die Ergebnisse der Versuche von Löffler & Abel sind aber gleichzeitig auch Grundstützen eines wichtigen Satzes geworden, dem wir bei der Besprechung der Serumreaktionen unter dem Namen des »Gesetzes der relativen Spezifität« begegnen werden. Die Beziehung der im Tierkörper gebildeten Reaktionsprodukte von verwandten Bakterienarten wurde in diesen Forschungen zum ersten Male richtig erkannt.

Im folgenden Jahre fand Orlowski, dass Typhusserum wie Coliserum Meerschweinchen (nicht Kaninchen) sowohl gegen Typhus als auch gegen Coliinfektion zu schützen vermögen. Es ist mir nicht bekannt, ob er in der Wirksamkeit der beiden Sera quantitative Verschiedenheiten erkennen und dadurch seine Befunde jenen von Löffler & Abel konform gestalten konnte.

Solche Versuche, aus den Reaktionsprodukten auf die systematische Stellung der Mikroben rückzuschließen, erfuhren in neuerer Zeit eine fruchtbare Umgestaltung zur »Serodiagnostik des Mikroben« (s. u.).

Ad 2. Es wurde in einzelnen Fällen versucht, Coliinfekte bei Menschen und Tieren durch Coliimmunserum therapeutisch zu beeinflussen.

Das Serum einer mit Bact. coli vorbehandelten Ziege wurde an der Klinik Escherichs bei colicystitiskranken Kindern angewandt, jedoch ohne besonders günstigen Erfolg.

Bei colibazillären Darmprozessen im Kindesalter schlugen Cesaris-Demel & Orlandi die Verwendung von Coliimmunseris vor und erzielte Valagussa angeblich unter 39 Fällen der Applikation wiederholt Heilwirkung. Es handelte sich dabei um dysenterische Colitiden (Escherichs Colicolitis), hervorgerufen durch einen Paracolibacillus. Das Serum war nach Celli-Valenta hergestellt worden und stammte von einem gegen jenen Erreger immunisierten Esel.

Cesaris-Demel & Orlandi wollen einzelne günstige Erfolge der Anwendung von Coliimmunserum bei Typhus abdominalis gesehen haben. Sie rechnen mit der Verwandtschaft der biologischen Produkte beider Bakterien und meinen, dass sich zur therapeutischen Verwertung bei Typhus Coliimmunserum weit besser eigne als Typhusimmunserum, weil Bact. coli virulenter, daher Coliimmunserum wirksamer werden könne, als Bac. typhi bezw. Typhusimmunserum (?). Ihre Beobachtungen wurden bisher nicht bestätigt.

Therapeutische Versuche mit Coli-Immunserum bei Cystitis stellten Albarran & Mosny nach günstig verlaufenen Tierexperimenten in Aussicht, doch fehlt ein weiterer Bericht.

Dass die Serumtherapie bei Coliinfekten nicht sehr aussichtsvoll ist, lässt die ungewöhnlich weite Verbreitung des Genus »Bact. coli« auf der Artenreihe a priori vermuten. Man müsste Immunsera für die verschiedensten Typen aus der Coligruppe oder aber polyvalente Sera zur Verfügung haben. Die Darstellung der letzteren stößt nach den Versuchen von Rodet und von Rothberger auf Schwierigkeiten.

Die künstliche, aktive Immunisierung gegen Bact. coli ist auf dem gewöhnlichen Wege durchführbar; sie verläuft ähnlich jener gegen Bac. typhi.

Man kommt einerseits durch vorsichtige Darreichung allmählich steigender Dosen von lebenden Kulturen zum Ziele, erreicht dasselbe aber auch bei Ausschluss lebender Keime, wenn man, nach dem Vorgehen von Cesaris-Demel & Orlandi, filtrierte oder gekochte Bouillonkulturen,

:r aber den Glycerinextrakt von Kulturmassen in allmählich steigender sis injiziert. In analoger Weise erreichte VALLET Coliimmunität bei ren durch Behandlung mit keimfrei filtrierter Abortjauche. Nach UBER ist die durch intraperitoneale Einverleibung abgetöteter (Hitze, oroform) Colikulturmassen erreichte langdauernde und hochgradige, ive, spezifische Immunität der Meerschweinchen eine wahre Infektions- igkeit (keine bloße Giftfestigkeit). Gifte seien bei diesem Immuni- ungsverfahren überhaupt nicht im Spiele, da die Bakterienleiber ɔst kein Gift enthalten.

Eine Methode, dienend zur raschen Erzielung hoher Immunitätsgrade, KOLLMANN empfohlen. Hierbei wird einem Versuchstiere (Meer- weinchen) in Intervallen von je 2 Stunden sechsmal ein Zehntel der fach tödlichen Dosis lebender Bouillonkultur intraperitoneal appli- rt. Nach wenigen Tagen soll der Immunitätswert ein beträcht- ıer sein, was ich übrigens nicht bestätigt finden konnte.

Der Immunisierungseffekt, den CESARIS-DEMEL & ORLANDI erreichten, rug im Serum der Versuchstiere (nach BEHRING bestimmt und aus- lrückt)

bei Meerschweinchen	1 : 2000
bei Hunden	1 : 1000—1500
bei Pferden	1 : 1000.

Eine mächtige Förderung gewann das Studium der Immunitätsfrage i Bact. coli durch Entdeckung der Serumreaktionen, welche die ein- ılägigen Untersuchungen technisch außerordentlich vereinfachte, na- :ntlich die sonst so manche Hekatombe fordernden Tierversuche ɔßtenteils ersparte und damit auch einen vielfach schwankenden, ɪonstanten Faktor aus dem Beweismateriale ausschied.

Allerdings wurde der Einwand laut (WIDAL), man dürfe in den rumreaktionserscheinungen nicht ohne weiteres den Ausdruck einer ıttgehabten Immunisierung sehen. — WIDAL nennt die Agglutination B. eine »Infektionsreaktion« — doch wurde dieser vom genannten ırscher und seiner Schule eingenommene Standpunkt neuerdings ziem- h allgemein verlassen.

I. Die Bakteriolyse (PFEIFFER, 1894).

Das Phänomen bei der von PFEIFFER gefundenen Serumreaktion steht in einem Zerfalle der Bakterienleiber unter dem Einflusse spezi- cher Immunsera. Der Zerfall verläuft in gesetzmäßiger Weise derart, ss sich die Bakterienleiber in Kügelchen umwandeln, welche später rch Auflösung völlig verschwinden. Das Zustandekommen dieses ıänomens ist nach PFEIFFER strenge an das Zusammentreffen von ezifischem Serum und Mikroben im Peritoneum eines Versuchstieres knüpft. Dem entgegen fanden METSCHNIKOFF, BORDET und GRUBER ld darauf, dass eine echte Bakteriolyse im Sinne PFEIFFERS durch sches Immunserum auch in vitro herbeigeführt werden könne.

Die PFEIFFERsche Reaktion erhält man in durchaus typischer Weise :h mit Colibazillen, wenn man sie gleichzeitig mit einem Coliimmun- um in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens einbringt. Hingegen nnten KRAUS & CLAIRMONT in vitro eine Bakteriolyse des Mikroben :ch spezifisches Immunserum nicht erzielen. (Der körnige Zerfall

und andere unter dem Einflusse agglutinierender Sera auftretende Formveränderungen dürfen mit der Bakteriolyse nicht identifiziert werden.)

Ein der PFEIFFERschen Reaktion morphologisch völlig identisches, aber biologisch doch wohl anders zu wertendes Phänomen ist der nach KRAUS' & CLAIRMONTS Beobachtung erfolgende Zerfall, den Colibazillen unter dem Einflusse eines normalen Menschen-, Meerschweinchen- oder Taubenserums in vitro unter Umständen erleiden. KRAUS & CLAIRMONT fanden, dass das Serum gesunder Menschen mitunter, jenes von Meerschweinchen ausnahmsweise, jenes von neugeborenen oder älteren Tauben aber fast stets und oft auch noch in zehnfacher Verdünnung bakteriolytisch auf einzelne Colistämme einwirke. Die bakteriolytische Wirksamkeit des Taubenserums kann durch Immunisierung der Tauben mit Bact. coli gesteigert werden, doch nur auf kurze Zeit und nicht in spezifischer Weise. Die bakteriolytische Substanz des normalen Taubenserums ist als ein physiologischer, angeborener und den Alexinen nahestehender Bestandteil des Taubenblutes anzusehen.

Die morphologischen Veränderungen, welche Bact. coli bei Anstellung der PFEIFFERschen Probe im Tierkörper erleidet, wurden namentlich von RADZIEVSKY eingehend studiert. RADZIEVSKY fand, dass man ganz ähnliche Veränderungen (Deformation des Mikroben, Verlust der Färbbarkeit, Körnung, Auflösung) bei der einfachen intraperitonealen Infektion von Meerschweinchen — offenbar unter dem Einflusse der natürlichen Immunität des Tieres — entstehen sehen kann, wenn man die Peritonealflüssigkeit in bestimmten Stadien der Erkrankung untersucht. Bei der tödlichen Infektion läuft der Deformation und Auflösung der Bakterienleiber ihre Vermehrung parallel.

II. Die Agglutination (GRUBER, 1896).

Bact. coli zeigt das Phänomen der GRUBERschen Serumreaktion unter geeigneten Bedingungen in typischer Weise.

A. Die Erzeugung von Coli-Agglutininen bei Versuchstieren.

GRUBER selbst hatte gefunden, dass nach intraperitonealer Einverleibung durch Hitze oder Chloroform abgetöteter Colikolonieen das Blutserum der Meerschweinchen agglutinierende Fähigkeit gegenüber dem injizierten Colistamme gewinnt. Diese grundlegende Beobachtung wurde bei allen Nachuntersuchungen bestätigt und von mehreren Autoren ausführlich detailliert.

Während ACHARD noch gewisse Schwierigkeiten darin fand, bei Meerschweinchen durch Coliinfektion Agglutinine zu erzeugen, gelang dies vielen anderen Forschern sehr leicht, nicht allein mit Meerschweinchen, sondern auch mit anderen Versuchstieren, als: Kaninchen*), Katzen, Pferden, Ziegen, Hunden und Schafen. JATTA hatte unter zahlreichen Versuchen bezüglich des Erscheinens der Agglutinationsfähigkeit nur zwei negative Resultate; in allen anderen Fällen fand sich nach einer einzigen Einspritzung im Serum stets Agglutinationswirkung. In einigen Fällen hatte sich das Agglutinationsvermögen schon nach 7—8 Tagen

*) Diese Tiere eignen sich nach WASSERMANN, PFEIFFER und RADZIEVSKY besonders gut zur raschen Erzielung hoher Immunisierungsgrade.

so weit erhoben, dass es noch in tausendfacher Verdünnung des Serums zum Ausdrucke kam (»A ≧ 1000« [Stern]). Die auf ACHARDS Versuche gestützte und jüngst von ROTHBERGER wiederholte Angabe BENSAUDES, dass bei den mit Colibazillen infizierten Tieren das Serum nur schwer agglutinierende Fähigkeit erlange, wurde somit im allgemeinen nicht bestätigt. Einen gewissen Einfluss auf den Erfolg scheint allerdings das technische Vorgehen zu haben, was den Widerspruch vielleicht erklären kann; auch ist der Maßstab, den verschiedene Autoren bei der Beurteilung des Reaktionsergebnisses anlegen, ein verschiedener.

Während die meisten Autoren zur Erzeugung des Coliimmunserums Injektionen von lebenden Kulturen verwendeten, gingen manche nach dem Beispiele GRUBERS mit abgetöteten oder filtrierten Kulturen vor und erzielten damit denselben Effekt. Nach RADZIEVSKY ist die Immunisierung mit filtrierter Kultur sehr umständlich, teuer und langsam zum Ziele führend; die Immunisierung mit lebenden Kulturen lasse gleichfalls lange auf ein brauchbares Resultat warten und sei zudem eine sehr gefährliche Methode, welcher viele Tiere zum Opfer fallen. Weit weniger Verluste und raschere Erfolge erzielte er mittelst abgetöteter Kulturen, welche man auch sicher dosieren könne. Das Injektionsmaterial wurde nach WASSERMANN und PFEIFFER derart hergestellt, dass Agarkulturen in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in zugeschmolzenen Röhren im Wasserbade durch 1 Stunde auf 70° C erhitzt wurden. Die von RADZIEVSKY nach diesem Vorgange erzielten Agglutinationswerte waren bei drei Kaninchen binnen 2 Monaten A = 1,000, bezw. A = 10,000, bei einem Hunde in 4 Monaten A = 1000. Durch Erhitzung der Kulturen auf 100° C verlieren dieselben nach WOLF in hohem Grade die Eigenschaft, Agglutininbildung anzuregen.

Ein gemischtes Verfahren (im Beginne Behandlung mit Aufschwemmungen abgetöteter Agarkulturen, später mit lebenden Bouillonkulturen) führte ROTHBERGER zum Ziele.

Die Injektionen wurden teils intraperitoneal, teils subkutan gemacht. MAC CRAE konnte Coli-Agglutinine auch durch Einbringung von kulturhältigen Celloïdinkapseln in den Tierkörper erzeugen (A = 1000 nach 20 Tagen).

In Bezug auf die Bildung von Agglutininen verhalten sich Colistämme verschiedener Provenienz (normaler Stuhl, pathologische Sekrete) ziemlich gleichartig; virulentere Colistämme regen die Bildung von Agglutininen mehr an, als wenig virulente (ROTHBERGER). Die Menge der injizierten Kulturmasse ist kein Maßstab für die Wirksamkeit des Serums (ROTHBERGER). Das Agglutinationsvermögen tritt im Serum geimpfter Tiere meist in 3 bis 4 Tagen hervor, in einigen Fällen auch schon nach 2 Tagen (JATTA).

Auf das Zustandekommen der Agglutinationsreaktion selbst sind, wie bekannt, nebst der Natur und dem Verdünnungsgrade des Serums noch gewisse Qualitäten des Mikroben (Züchtungsalter [RODET], Virulenz [PFEIFFER, KOLLE, GRUBER], Beweglichkeit) und gewisse äußere Umstände (Temperatur, Reaktion und Gasgehalt*) des Substrates) von Einfluss. Die Beurteilung des Reaktionsergebnisses wird ferner von der Wahl der Einwirkungsdauer und von der Art der Beobachtung (makroskopisch, mikroskopisch) abhängig sein.

*) Siehe RADZIEVSKY: Agglutination durch Entgasung der Bouillon!

ROTHBERGER und RODET stellten durch simultane, bezw. successive Injektion von verschiedenen Colistämmen polyvalente Coliagglutinationssera bei Versuchstieren her. In ROTHBERGERS Versuchen gelang es stets nur auf eine beschränkte Zahl der Stämme (vier von fünf beim Kaninchen, zwei bis vier von zehn beim Pferde) wirkendes Serum zu gewinnen; einzelne Beobachtungen ROTHBERGERS sprechen dafür, dass bereits bestehende spezifische Agglutinine im Tierkörper durch die weitere Infektion und Anregung zur Bildung anderer, d. h. auf andere Stämme wirkender wieder zerstört werden.

Agglutination von Bact. coli durch das Serum normaler Tiere wird gar nicht selten beobachtet. Nach KRAUS & LÖW agglutiniert z. B. Kaninchenserum Bact. coli durchwegs, ebenso Pferdeserum, ja, es soll die Fähigkeit, Bact. coli zu agglutinieren, sogar allen Serumarten (Mensch und Säugetier) gemeinsam und als eine physiologische Eigenschaft des normalen Blutes anzusehen sein. KRAUS & LÖW zeigten aber auch, dass sich dieses physiologische Verhalten zumeist erst im Laufe der extrauterinen Entwicklung der Tiere einstellt, denn das Serum neugeborener Tiere (Meerschweinchen) fanden sie stets ohne spezifische Wirkung auf Bact. coli, während jenes erwachsener Meerschweinchen oft noch in 10 bis 20facher Verdünnung wirksam ist*). Die Fähigkeit der Coliagglutination wird also (bei Meerschweinchen) erworben, sie ist nicht angeboren.

KRAUS & LÖW suchen eine hypothetische Erklärung für diese Thatsache vorläufig darin, dass vom Darme aus eine Autoimmunisierung durch Resorption von Körpersubstanz der Darmmikroben stattfinde. Sie weisen darauf hin, dass man mit Typhusbazillen und anderen Mikroben vom Darme aus immunisieren und Agglutinine erzeugen könne, und zwar (wie ich nach der Erfahrung von FRÄNKEL & OTTO hinzufüge) sogar ohne dabei die mindesten Krankheitserscheinungen auszulösen.

Andere Autoren konnten »homologe« Agglutination von Darmcolistämmen auch bei erwachsenen Tieren gar nicht oder sehr viel seltener finden; diese Angaben beziehen sich auf verdünntes Serum, wogegen KRAUS & LÖW zumeist von unverdünntem Serum ausgingen. Von 71 (heterologen) Colistämmen wurden durch zehnfach verdünntes normales Kaninchenserum in RADZIEVSKYS Versuchen nur fünf »vollkommen« agglutiniert, durch hundertfach verdünntes Serum nur einer. Weitere Angaben über Agglutination von Colibazillen durch normales Tierserum (Schaf, Ziegen) in beträchtlicher Verdünnung macht JATTA.

Spezifische Agglutinine finden sich (wie nach Typhusinfektion) auch nach Coliinfektion nicht allein im Serum, sondern auch in anderen Körpersäften. Die Milch einer mit Bact. coli immunisierten Ziege agglutinierte Colibazillen (KRAUS).

B. Die Entstehung von Coliagglutininen beim Menschen.

1. Ohne vorausgegangene spezifische Erkrankung.

Wiederholt wurde festgestellt, dass Colistämme vom Serum normaler Menschen agglutiniert werden können. Dies ist bei Anstellung der homologen Reaktion mit unverdünntem Serum vielleicht sogar die Regel, bei Verwendung fremder Colistämme und verdünnten Serums wohl nur ausnahmsweise der Fall. SCHEFFLER & KÖHLER fanden zwar die

*) WOLF fand allerdings in $^1/_{10}$ Serum bei Meerschweinchen niemals Agglutination von Colibazillen.

lgglutination bei Verwendung von Colistämmen (aus typhuskrankem larme) und heterologem, indifferentem Serum annähernd gleich oft neıtiv, wie positiv (letzteres zumeist bis zur Verdünnung von 1 : 160), ıch stehen diese Befunde ziemlich vereinzelt. Nach meiner Erfahrung : der Ausfall der heterologen Reaktion mit indifferentem $^{1}/_{50}$ Serum der Regel ein negativer. Die homologe Reaktion findet man, wie ich gen konnte, bei erwachsenen Personen häufiger positiv, als bei Kinrn, namentlich bei Neugeborenen. Ich habe daraus den Schluss gegen, dass die Fähigkeit, seine Darmcolistämme zu agglutinieren vom nschlichen Organismus unter Umständen im Laufe des Lebens erırben werden kann und zwar ohne dass spezifische Erkrankungsızesse wie etwa Typhus oder Dysenterie, an welchen sich Bact. coli er artverwandte Mikroben beteiligt hätten, in Erscheinung getreten ıren. Zur Erklärung dieses Befundes kommt neben der Hypothese, ılche nach KRAUS & LÖW bezugnehmend auf den analogen Prozess i Tieren oben citiert wurde, die Möglichkeit in Betracht, dass es sich ı die Folgen durchgemachter, kaum beachteter, symptomarmer Krankitsvorgänge im Darme handelt, welche den Darmbakterien Pforten in s Darmwandgewebe eröffnen.

2. Nach überstandener colibazillärer Infektion.

Colibazillosen des Menschen wurden zuerst von ACHARD und WIDAL SICARD auf die GRUBERsche Serumreaktion gegenüber dem infierenden Mikroben untersucht. ACHARD gewann jedoch in seinen drei illen (betreffend Pyelonephritis und Pleuritis) durchaus negative, WIDAL SICARD, welche 20 Fälle (Cystitis, Peritonitis, febriler Icterus) prüften, ır dreimal fraglich positiven Ausfall der Reaktion. Als fraglich positiv üssen auch die Befunde gelten, welche LESAGE im Herbste 1897 an illen von akuter Enteritis im Kindesalter gewann.

LESAGE bezeichnet diese Fälle insgesamt kurzweg als »Colibazillosen«, ıne stichhaltige Gründe dafür beizubringen, dass Bact. coli hierbei eine krankachende Wirkung entfalte. Er konstatierte zwar Agglutination von Coliämmen im Serum seiner Kranken, unterließ es jedoch, das Agglutinationsırmögen zu messen und auf diesem Wege zu erweisen, dass dasselbe ein gen die Norm erhöhtes sei. In einer späteren Mitteilung erwidert er auf nschlägige Angriffe, dass er die Agglutination in diesen Fällen als eine cessorische Erscheinung betrachte, welche mit den Infektions- und Intoxiationsfragen nichts zu thun habe. Er bemerkt ferner selbst, dass das norale Serum Colistämme häufig höher agglutiniere, als das Serum jener ranken. Bei einer Nachprüfung der Angaben LESAGES fand NOBÉCOURT ie Agglutination von Colistämmen in Fällen akuter Enteritis im Kindesalter hr inkonstant; in der Regel fehlte sie völlig; ausnahmsweise trat sie ein, och nicht in höherer Verdünnung, als in manchen normalen Fällen. Speziell hlt jede Beziehung zwischen Virulenz und Agglutinierbarkeit der verschiedenen olistämme. Agglutination von Colibazillen beobachteten auch BOSC & VEDEL, OHNSTON & TAGGART im Serum von Kranken mit febrilen Darmkatarrhen. uch in ihren Fällen liegen jedoch quantitative Bestimmungen nicht vor.

Vollkommen eindeutige, positive Befunde an sichergestellten Fällen on Colibazillosen gewann ich im Herbste 1897. Es handelte sich zuıeist um Colicystitiden bei Kindern, Typen jener Fälle, die sich auch either stets als klassisches Objekt zur Demonstration der spezifischen erumreaktion auf pathogene Colistämme bewährt haben.

Im folgenden Jahre berichtete ich über weitere positive Agglutinationsbefunde, gewonnen in Fällen einer klinisch wohlumschriebenen, kontagiösen, kolitischen Erkrankung im Kindesalter (ESCHERICHS »Colicolitis«). Beide Male wurden Agglutinationswerte gemessen, welche jene des normalen Serums weit übertreffen und den spezifischen Charakter der Reaktion erweisen.

Atypische Coliformen, aus Krankheitsherden gezüchtet, wurden in mehreren Fällen durch das Serum von Kranken zur Agglutination gebracht. WIDAL & NOBÉCOURT machten die erste einschlägige Erfahrung an einem Falle von eitriger Thyreoïditis; WOLF sah Agglutination eines Colistammes aus Bruchsackeiter durch das Serum des Kranken eintreten; SHIGA, sowie VALAGUSSA agglutinierten den von ihnen als Erreger der Dysenterie angesprochenen, zur Coligruppe zu rechnenden Bacillus durch das Serum der Kranken; SCHOTTMÜLLER züchtete aus dem Blute in typhusartigen Erkrankungsfällen typhusähnliche (Coli-?) Bazillen, welche vom Serum der Patienten hoch agglutiniert wurden. (Der Befund hoher heterologer Agglutination spricht dafür, dass es sich hier in der That um eine besondere, pathogene Species handelt, die biologisch dem Bact. coli näher zu stehen scheint, als dem Typhusbacillus.)

C. »Spezifität« der Agglutinationsreaktion bei Bact. coli.

Man war ursprünglich geneigt, der GRUBERschen Serumreaktion — nach dem Muster der PFEIFFERschen — die Eigenschaft der strengsten Spezifität zuzuschreiben, d. h. anzunehmen, dass das von einem erkrankten Menschen oder von einem infizierten Tiere stammende Serum nur die infizierende Mikrobenspecies zu beeinflussen vermöge. Diese Ansicht wurde von den hervorragendsten Fachmännern geteilt: »Nur durch Cholera- oder Typhus- oder Pyocyaneusserum werden Choleravibrionen, werden der Typhusbacillus und der Bacillus pyocyaneus agglutiniert und anderseits sind auch nur gerade diese Bakterien der Einwirkung ihres Serums zugänglich«. Auf dieses »Gesetz der absoluten Spezifität«, wie ich es nennen möchte, hat man die »Serodiagnostik des Mikroben« zu gründen gesucht, indem man den Weg, auf welchem WIDAL zur »Serodiagnose der Erkrankung« gelangt war, gewissermaßen in umgekehrter Richtung einschlug und an der Hand des vom bekannten Infekte stammenden Serums fragliche Mikrobenarten auf ihre Zugehörigkeit prüfte. Ein vom Typhusserum agglutiniertes Stäbchen wurde auf Grund dieses Befundes als Typhusbacillus angesprochen; analog verfuhr man bei anderen pathogenen Arten. Aber gerade als man solche Versuche auf Vertreter der Coligruppe ausdehnte, zeigte sich, dass die Lehre von der absoluten Spezifität nicht für alle Bakterien, und jedenfalls wohl nicht so, wie für Cholera- und Dysenteriebakterien, für Bact. coli haltbar ist. Man fand vielmehr, dass:

1. Bact. coli auch von anderen Seris bis zu einem gewissen Grade agglutiniert wird,
2. Coliserum auch andere Mikroben bis zu einem gewissen Grade agglutiniert,
3. Coliserum verschiedene Colistämme in sehr verschieden hohem Grade agglutiniert.

Ad 1. Wie schon angegeben wurde, kommt das Vermögen, den Colibacillus zu agglutinieren, manchem normalen menschlichen und tierischen Serum in beschränktem Maße zu. Wichtiger ist der von zahl-

reichen Autoren erhobene und bestätigte Befund, dass namentlich das Typhusserum ein sehr beträchtlich **erhöhtes** Agglutinationsvermögen für Colibazillen besitzt (COURMONT, RODET, WIDAL, JOHNSTON & TAGGART, ZIEMKE, KÜHNAU, MILLS, STERN, BIBERSTEIN, KÖHLER & SCHEFFLER, BECO, MANN, VEDEL, JATTA u. a.). Nur wenige Angaben stehen dem entgegen (DURHAM, LESAGE, FRÄNKEL, CHANTEMESSE, ORLOWSKI*).

Ein mehrfaches theoretisches und praktisches Interesse erklärt die eingehende Bearbeitung, welche diese Frage erfahren hat. Zunächst erfordert die praktisch-serodiagnostische Unterscheidung des Typhusbacillus von den Mikroben der Coligruppe die Kenntnis des Sachverhaltes als Vorbedingung; ferner ist das Verhalten des Colibacillus zum Typhusserum geeignet, das Verwandtschaftsverhältnis oder die eventuelle Identität (ROUX, ARLOING) der beiden Spaltpilzarten erkenntlich zu machen, endlich konnte man von solcher Forschung Aufschluss über das Verhalten von Bact. coli bei Typhus (namentlich eine eventuelle, sekundäre Beteiligung des Bact. coli am Krankheitsprozesse) und bei typhusartigen Krankheitsbildern erwarten.

Es wurde untersucht, ob ein erhöhtes Agglutinationsvermögen gegenüber Colibacillen, wie es bei Typhuskranken konstatiert wird, eine Eigentümlichkeit des typhösen Krankheitsprozesses an sich ist, oder auch in Begleitschaft anderer schwer fieberhafter Erkrankungen vorkommt. COURMONT, dem noch keine quantitativen Methoden zur Verfügung standen, meint, dass andere pathologische Sera dieselbe Wirkung auf Colibazillen hätten, wie Typhusserum. Die Frage wurde seither jedoch in entgegengesetztem Sinne entschieden. Nebst den Erkrankungen, deren Erreger der Coligruppe angehören, ist es die Typhusinfektion, welche am häufigsten und ausgesprochensten das Agglutinationsvermögen des Serums gegenüber Colibazillen erhöhen kann.

Man untersuchte ferner, in welcher Beziehung das Agglutinationsvermögen des Typhusserums gegenüber Colibazillen sich zu jenem gegenüber Typhusbazillen verhält. Es ergab sich, dass in der Regel die Agglutinationswerte des Serums gegenüber Colibazillen beträchtlich tiefer liegen, als jene gegenüber Typhusbazillen, dass ferner sehr häufig und oft in sehr ausgesprochenem Maße ein paralleles An- und Absteigen der Agglutinationswerte des Typhusserums in Bezug auf die beiden Bakterien statthat.

Ordnet man die successiv erreichten Agglutinationswerte des Serums eines Typhuskranken im Verlaufe der Erkrankung und der Rekonvaleszenz über einer Zeitabszisse an, so gewinnt man für Bact.typhi und Bact. coli Kurven, die einen ausgesprochen ähnlichen, offenbar durch dieselben Momente beeinflussten Verlauf zeigen (PFAUNDLER, JATTA contra STERN). Dass der Agglutinationswert für Colibazillen etwa gegen Ende der Erkrankung oder zu einer Zeit, in der das Agglutinationsvermögen für Typhusbazillen bereits in Abnehmen begriffen ist, selbständig zunehme, wie es im Falle einer nachträglichen Beteiligung des Bact. coli zu erwarten wäre, wird meist nicht gesehen (JATTA). Ausnahmsweise (JATTA, BECO — nur von STERN, BIBERSTEIN relativ häufig) wurde gefunden, dass ein homologer Colistamm gleich hoch oder sogar höher agglutiniert wurde, als der Typhusbacillus. Dies ist jedoch nach STERNBERG und nach BECO immer nur dann der Fall, wenn mit schwach wirksamem Serum gearbeitet wird.

---

*) Betreffs der einzelnen Litteraturangaben siehe die Zusammenstellung von BIBERSTEIN, JATTA.

Man fand endlich, dass das Typhusserum auf verschiedene Colistämme in sehr verschiedenem Grade wirksam ist; die aus dem Darm des erkrankten Individuums stammenden Colistämme werden in der Regel allein, oder höher agglutiniert, als Colistämme fremder Provenienz (MILLS).

Das Agglutinationsvermögen von Typhusserum (im Tierversuche) gegenüber Coliarten steht nach JATTA nicht in Zusammenhang mit der vermehrten Resistenz der Versuchstiere im Sinne von PFEIFFER.

Ad 2. Die hier einschlägigen Beobachtungen sind spärlich; sie betreffen zumeist die Einwirkung des Serums von Tieren, die mit Bact. coli vorbehandelt worden waren, oder von Menschen, die Colibazillosen durchgemacht haben, auf den Typhusbacillus.

FODOR & RIGLER konnten eine Agglutination von Typhusbazillen im Coliimmunserum nicht beobachten, nach BORDET jedoch besteht zumeist eine solche Wechselbeziehung zwischen Coliserum und Typhusbazillen. Ich habe das Serum von Versuchstieren, die mit (similtyphischem) Bact. coli geimpft worden waren, auf Typhusbazillen wiederholt einwirken gesehen. JATTA fand manche Coliimmunsera ohne agglutinative Wirkung auf Typhusbazillen, manche hingegen, namentlich von den homolog aktiven wirksam; er registriert die sehr bemerkenswerte Thatsache: »Den Typhusbacillus haben die Sera jener Coliarten beeinflusst, die ihrerseits vom Typhusserum agglutiniert wurden«. Durchgreifende Giltigkeit scheint ihm dieser Satz übrigens nicht zu haben. Klinische Beobachtungen über Typhusagglutination durch Colibazillosenserum liegen nur in beschränkter Zahl vor.

Die Mitteilung eines sehr lehrreichen einschlägigen Falles verdanken wir LOMMEL. Die prompte Agglutination des Typhusbacillus durch das stark verdünnte Serum (1 : 80) einer Kranken mit colibazillärer Septikämie führte hier zur Fehldiagnose auf Typhus. In anderen Fällen, die mitgeteilt wurden, um zu zeigen, dass der positive Ausfall der GRUBER-WIDALschen Probe kein untrügliches Zeichen bestehender typhöser Infektion ist (JEŽ, DU MESNIL DE ROCHEMONT), dürften ähnliche Verhältnisse vorgelegen haben.

Andere Verwandte des Colibacillus, wie z. B. Bact. lactis aerogenes werden von hochwertigem Coliimmunserum sehr häufig noch in beträchtlicher Verdünnung agglutiniert.

Ad 3. Wenn man ein experimentell erzeugtes oder spontan entstandenes Coliimmunserum auf Colistämme verschiedener Provenienz einwirken lässt, so findet man, wie v. D. VELDE zuerst festgestellt hat, dass die Wirkungsweise des Serums in der Regel auf verschiedene Stämme eine verschiedene ist. »Eine Einheit unter den verschiedenen Exemplaren des Bact. coli in Bezug auf Agglutination besteht nicht« (RADZIEVSKY, RODET u. s. w.). Genauere Messungen der Agglutinationswerte haben nun in der Folge eine diesbezüglich hochbedeutsame Thatsache erkennen lassen.

Während ACHARD in Tierversuchen, WIDAL & SICARD bei menschlichen Colibazillosen zur Anschauung gelangt waren, dass die Agglutinationskraft der gewonnenen Sera verschiedenen Stämmen gegenüber kein irgend gesetzmäßiges Verhalten darbiete, fand ich bei menschlichen Colibazillosen — im Widerspruche zu den bishin vorliegenden Angaben — dass die Agglutination der Colibazillen durch das Serum der Kranken in dem Sinne eine ausgesprochen elektive ist, als die aus dem

nkheitsherde gezüchteten (= »isohomologen«*) Colistämme in oder in viel höherem Grade vom Serum beeinflusst den, wie fremde, heterologe Stämme.

:inen anschaulichen Ausdruck findet das Gesetz der elektiven Agglutin des Bact. coli z. B. in folgender Tabelle aus meiner ersten, einigigen Arbeit, worin die aus demselben Individuum stammenden stämme und Serumarten gleich bezeichnet und in gleicher Folge ikal und horizontal eingereiht sind, die isohomologen Reaktionen it in der besonders hervorgehobenen Diagonale erscheinen.

	Serum vom Coli K	Serum vom Coli R	Serum vom Coli Zw	Serum vom Coli S	Serum vom Coli J	Serum vom Coli V	Serum vom Coli C	Serum vom Coli Zö	Serum vom Coli G
K	+	—	—	—	—	—			—
R	—	+		±					—
Zw			+						
S	±	—		+					—
J	—				+				—
V				—		+			—
C	—							—	
Zö	—			—				+	—
G	—			—					—

+ Agglutination — keine Agglutination.

)iese Angabe wurde seither nicht allein betreffs Colibazillosen beim ;chen (Wolf), sondern namentlich auch in betreff künstlicher Immurung von Tieren fast einstimmig bestätigt. Rothberger konstatierte usgedehnten Tierversuchen, dass (besonders an den weniger wirk-:n Seris) derjenige Stamm von Bact. coli am ehesten agglutiniert , welcher zur Immunisierung gedient hatte, dass somit »Pfaundlers tz, der homologe (recte »isohomologe«) Stamm werde zuerst und tärksten agglutiniert .... in den allermeisten Fällen zutrifft«. Er riert dies durch eine der obigen ganz analoge Darstellung. In

! Als »homolog« bezeichnete ich eine Serumreaktion dann, wenn Serum und be aus demselben Individuum stammen (und annähernd gleichzeitig gewonnen m), als »isohomolog«, wenn der Mikrobe aus dem Krankheitsherde ge-:t wurde, oder sich (in Tierversuchen) direkt von dem zur Infektion ver-)ten Stamme herleitete.

acht von den zwölf Fällen, in denen es ihm gelang, agglutinierendes Coliimmunserum zu erzeugen, betraf die maximale Agglutination nur den isohomologen Stamm, in zwei Fällen auch noch andere Stämme.

Ein noch größeres Material bringt JATTA zur Entscheidung dieser und anschließender Fragen bei, er folgert: »Das Serum eines mit Colibazillen geimpften Tieres erlangt ein spezifisches Agglutinationsvermögen, d. h. es agglutiniert den Bacillus, mit dem das Tier geimpft wurde, viel stärker .... als die anderen Bazillen derselben Gruppe«.

Vollständige Agglutination von Colibazillen durch künstliches Immunserum fand RADZIEVSKY in seinen Versuchen:

	Isohomologe Reaktion unter 5 Fällen	Reaktion mit anderen Stämmen unter 350 Fällen
bei einer Serumverdg. 1:1000	5 mal od. in 100% d. Fälle	7 mal od. in 2% d. Fälle
» » » 1:500	5 » » » 100% » »	20 » » » 5,7% » »
» » » 1:100	5 » » » 100% » »	61 » » » 17,4% » »
» » » 1:50	5 » » » 100% » »	89 » » » 25,2% » »
» » » 1:19	5 » » » 100% » »	157 » » » 44,9% » »

Stellt man seine Reaktionsergebnisse analog obiger Anordnung in einer Tabelle zusammen, so erhält man folgendes:

	Serum vom Coli 8	Serum vom Coli 12	Serum vom Coli 18	Serum vom Coli 19	Serum vom Coli 27
Coli 8	+	0	0	0	0
Coli 12	—	+	—	0	0
Coli 18	0	—	+	0	0
Coli 19	—	—	—	+	—
Coli 27	0	—	0	0	+

Verdünnung des Serums 1:1000, + vollkommene, — unvollkommene u. fragliche, 0 fehlende Agglutination.

WOLF fand in seinen Tierversuchen, dass stets nur der isohomologe Colistamm maximal agglutiniert wurde.

In gleicher Weise bestätigen diese Thatsache die Arbeiten von RODET, SMITH, KREISEL, CANY u. a.

Es wurde ferner gezeigt, dass ceteris paribus heterologe Stämme in um so größerer Zahl und um so höher agglutiniert werden, je höher die Wirksamkeit des Immunserums auf den isohomologen Stamm ansteigt; die Wirkungsbreite eines agglutinierenden Serums ist also eine Funktion des homologen Agglutinationstiters (PFAUNDLER, ROTHBERGER, DE FEYFER & KAYSER). Die Beeinflussung der anderen Stämme scheint nach ROTHBERGER allerdings zum Teil auch noch von anderen, in der Natur des zur Inokulation verwendeten Stammes gelegenen und vorläufig nicht näher eruierbaren Bedingungen abhängig zu sein.

Ferner sprechen manche Thatsachen dafür, dass für die Agglutination eines heterologen Stammes seine Verwandtschaft zu dem inokulierten oder krankheitserregenden Stamme maßgebend ist. Dies darf nicht dahin verstanden werden, dass etwa einzelne biologische Charaktere ein direktes Maß für die Agglutinierbarkeit eines fremden Colistammes bieten. Dem widersprechen z. B. die Befunde, welche CANY und KÖHLER & SCHEFFLER gewannen, und wenn auch RADZIEVSKY manche Thatsache anführt, welche mit dieser Auffassung wohl vereinbar wäre*), so trifft doch in einer größeren Reihe von Fällen das Gegenteil zu: »unter einer Anzahl von Colivarietäten, die hinsichtlich ihrer biochemischen Eigenschaften sich ähnlich verhalten, können die einen durch ein bestimmtes Immunserum agglutiniert werden, die anderen nicht«. Aber eine einzelne biochemische Qualität eines Colistammes, wie z. B. seine Gärtüchtigkeit oder seine Indolbildungsfähigkeit, kann auch nicht maßgebend sein für seine Einordnung in die »Artenreihe«, für die Zurechnung zur engeren Verwandtschaft eines anderen Typus. Weicht ein heterologer Colistamm in wesentlichen Merkmalen — sei es auch bloß quantitativ — beträchtlich von dem isohomologen Stamme ab, so übt fast stets auch das Immunserum des letzteren auf ihn keine oder nur eine deutlich abgeschwächte Wirkung aus.

STERNBERG fand z. B., dass die zwischen Coli- und Typhusbazillen stehenden »Paracolibazillen« von Typhusserum höher als typische Colistämme, nicht so hoch wie Typhusbazillen selbst agglutiniert werden, ähnliches berichten DE FEYFER & KAYSER über die Paratyphusbazillen und analoge Befunde ließen sich noch in großer Zahl anführen.

Das »Gesetz der absoluten Spezifität« trifft nach alledem für die Agglutination der Colibazillen nicht zu, ob man nun die Gesamtgruppe oder aber einzelne Rassen und Untergruppen als Einheiten annimmt. Dagegen gewinnt bei der Betrachtung des vorliegenden, kurz skizzierten Materiales ein anderes Gesetz Gestaltung, das man jenes der »relativen Spezifität« nennen (PFAUNDLER) und etwa folgendermaßen ausdrücken kann: Wenn ein Coliimmunserum die Fähigkeit erlangt hat, Colistämme zu agglutinieren, so ist sein Agglutinationsvermögen für den isohomologen (infizierenden) Stamm am höchsten, für die anderen Stämme cet. par. um so geringer, je weniger sie jenem nahestehen. »Absolut spezifisch« ist nur die jeweilig maximale Agglutination.

Wenn der Agglutinationswert eines Coliimmunserums in dem Verhältnis sinkt, in dem sich der Colistamm von dem infizierenden Stamme entfernt, so kann der Agglutinationswert für den letzteren als die höchste Erhebung einer über mehr minder weite Strecke der »Artenreihe« sich erhebenden »Agglutinationskurve« angesehen werden. Eine solche Art der graphischen Darstellung habe ich a. a. Orte (Münch. med. Wochenschrift, 1899) realisiert und hat sich diese Betrachtungsweise als fruchtbar erwiesen, insofern sie manche Thatsache plausibel zu machen geeignet ist, die betreffs der Agglutination von Coli- und Typhusbazillen erhoben wurde.

Wenn man ein Coliimmunserum mit beliebig gewählten Colistämmen ansetzt, so trifft man die heterologen Reaktionen untereinander sehr verschieden und häufig negativ oder doch sehr viel schwächer als die isohomologe; in der Gruppe des Typhusbacillus hingegen kommen die

*) Z. B.: Der einzige seiner Colistämme, der kein Indol bildete, wurde durch eines der Sera beeinflusst, deren homologe Stämme Indolbildner waren!

heterologen Reaktionen einander (JATTA u. a.) und der isohomologen nahezu — nicht völlig! (KRETZ u. a.) — gleich, derart, dass sie an Stelle der letzteren in Verwendung treten kann, was ihre praktische Verwertbarkeit eben begründet. Dies lässt sich nach unserer Auffassung damit erklären, dass die Stämme der eng umschriebenen Typhusgruppe einander sehr nahestehen und daher alle noch in die Gipfelhöhe der vom isohomologen Stamme aus absinkenden Agglutinationskurve fallen, wogegen die Stämme der Gruppe »Bact. coli« auf der Artenreihe weit auseinanderliegen, derart, dass die Agglutinationskurve zwischen ihnen merklich absinkt und sogar ausläuft.

Die Darstellung ergiebt ferner, dass nebst dem infizierenden Mikrobenstamme von einem Immunserum auch noch benachbarte Stämme der Art, event. auch über die Artgrenzen hinausgreifend benachbarte Spaltpilzarten mitagglutiniert werden können. Man kann in diesem Falle dann von einer »Gruppen- oder Familienagglutination« (PFAUNDLER) sprechen; eine solche erklärt die Reaktion von Typhusbazillen auf Coliserum, wie in allerjüngster Zeit konform dieser Darlegung von LOMMEL angegeben wurde, sowie eine Reihe analoger Erscheinungen an verwandten Bakterien (s. DURHAM, V. SCHRÖTTER, DE FEYFER & KAYER u. a.).

Es erübrigt noch darauf hinzuweisen, dass die erste Erkenntnis von der Thatsache der beschränkten oder relativen Spezifität der Agglutininwirkung keineswegs, wie BENSAUDE anzunehmen scheint, von ACHARD stammt: (»Ce qui est donc spécifique ce n'est pas l'action agglutinante elle-même, mais le degré auquel elle s'exerce«), sondern von GRUBER, der sich in unzweideutigen Worten in seiner ersten, berühmt gewordenen Publikation äußert: »Die Wirkung der Glabrificine (recte Agglutinine) sei keine spezifisch abgegrenzte, sondern nur graduell abgestufte, so dass jedes Glabrificin gegen die eigene Art am stärksten wirkt. Auf andere Bakterienarten ist die Wirkung um so stärker, je näher verwandt die betreffende Bakterienart ist.«

DURHAM schlug vor, dasjenige, was ich »relativ spezifisch« nenne, im Gegensatz zu dem »absolut Spezifischen« als »speziell« zu bezeichnen. Dieser Ausdruck entspricht zum mindesten dem deutschen Sprachgebrauche sehr wenig.

D. Die Verwertung der Agglutinationsreaktion beim Bact. coli.

1. Die Serodiagnose der Colibazillosen.

Die klinische Kenntnis der meisten colibazillären Krankheitsbilder ist eine noch recht lückenhafte. Es lässt sich daher schwerlich ein definitives Urteil darüber gewinnen, was die Serodiagnostik zu deren Erkenntnis heute beizutragen vermag. Doch möchte ich mich keinesfalls der Auffassung von KÖHLER & SCHEFFLER anschließen, die auch von anderen geteilt wird, dass von seiten des Bact. coli für den Ausbau der Serodiagnostik nichts zu erhoffen sei.

Sicher ist die Deutung des Befundes von Coliagglutination durch das Serum eines Kranken keine einfache; dass derselbe die Erregerschaft oder die Mitbeteiligung des Bact. coli an der Erregung des Krankheitsprozesses nicht beweist, ist nach dem Angeführten ohne weiteres klar. Alle jene Momente, welche bei der Verwertung der GRUBER-WIDALschen Reaktion in typhusverdächtigen Fällen in Frage kommen, sind auch hier zu erwägen und noch manche mehr. Dass nur ein quantitatives

Verfahren bei der Anstellung der Reaktion überhaupt verwertbare Befunde ergiebt, ist selbstverständlich und bei der GRUBER-WIDALschen Probe in gleichem Maße der Fall. Nur hoher (insbesonders im Laufe der Erkrankung hoch ansteigender und hernach fortdauernd beträchtlicher) Wirkungswert des Serums wird zu weiterer Requisition Anlass geben, bei welcher namentlich folgende Punkte Berücksichtigung finden müssen:

1. Wie verhält sich der betreffende Colistamm in Kontrollproben? Sogenannte spontane Agglutination oder Pseudoagglutination ist ein bei Colibazillen viel häufiger als bei Typhusbazillen erhobener Befund. (Zuckergehalt, Reaktion des Substrates u. s. w. vergl. RADZIEVSKY, BIBERSTEIN u. a.)
2. Wie verhält sich der Colistamm zum Serum von gesunden Individuen derselben Altersklasse?
3. Wie verhalten sich dem Bact. coli nahe verwandte Bakterienarten, namentlich Bac. typhi, zu dem Serum des Kranken.
4. Liegen betreffs der zeitlichen und räumlichen Lokalisation des Prozesses eindeutige Verhältnisse vor?

In betreff des letzteren Punktes sind Irrtümer naheliegend und wiederholt zur Diskussion gelangt. Ueberstandene Infekte haben bekanntlich lange nachwirkenden Einfluss auf den Immunkörperbestand im Blute. Wenn ferner beispielsweise das Serum eines primär enteritiskranken Individuums einen Stuhlcolistamm ungewöhnlich hoch agglutiniert, so könnte man geneigt sein, dem betreffenden Stamme eine pathogene Rolle im Darmprozesse zuzuerkennen. Dabei kann aber eine anderweitige Darmerkrankung vorbestanden haben, welche jenem Colistamm Gelegenheit zur Auswanderung in die Blase, in die Peritonealhöhle u. s. w. gab, und es kann die entzündete Blasenschleimhaut, das Peritoneum, Substrat für die zur Bildung von Agglutininen führende Wechselbeziehung zwischen Blut und Mikroben geworden sein. Eigenartig dürften sich die Verhältnisse auch dann schon gestalten, wenn die Schleimhaut des Darmes durch anderweitige Prozesse z. B. exulzeriert ist und in diesem Zustande mit saprophytischen Colistämmen in Berührung kommt. Ob in solchen Fällen etwa eine abnorm »intime« Beziehung zwischen Körpersäften und Bakterien die Ursache für das Auftreten einer spezifischen Serumreaktion werden kann, wissen wir nicht. Wenn Hunde Typhusagglutinine dadurch erwerben, dass Typhusbazillen ihren Darm passieren, ohne dort Schaden anzurichten (FRÄNKEL & OTTO), so erscheint jenes nicht unmöglich.

In Fällen intestinaler Colibazillosen liegt noch ein Umstand vor, der die Serodiagnose der Erkrankung zu erschweren pflegt. Unter den zahlreichen saprophytischen Colibazillen des Stuhles oder Darminhaltes können nämlich die Glieder der am Krankheitsprozess beteiligten Stämme völlig verschwinden. Auch wenn man aus eitrigen Stuhlpartikelchen etwa, oder aus dem Belage von Darmgeschwüren Material zur Untersuchung entnimmt, kann man noch immer sehr leicht ausschließlich oder vorwiegend Colistämme isolieren, die vom Serum nicht spezifisch beeinflusst werden. Negative Ergebnisse beweisen daher nichts und nur wenn man zahlreiche Stichproben macht, ist auf Erfolg zu hoffen (ESCHERICH, PFAUNDLER, JATTA).

Hat man in einem Falle von Typhus oder einem anderen spezifischen Infekte Agglutination von Coli- oder Paracolibazillen durch das Serum des

betreffenden Individuums gefunden und handelt es sich um die Entscheidung der Frage, ob diese Agglutination nur der Ausdruck der Zugehörigkeit des infizierenden und des agglutinierten Stammes zu einer gemeinsamen Gruppe (Gruppen-Agglutination) oder aber der Ausdruck einer sekundären Mitbeteiligung des letzteren (Mischinfektion) ist, so kann nebst anderen, oben (S. 915) bereits angedeuteten Kriterien auch das nach CASTELLANI benannte Verfahren Aufklärung bringen. CASTELLANI hatte gefunden, dass das Serum eines gegen die Mikroben A und B immunisierten Tieres mit Kultur des Mikroben A im Ueberschusse versetzt, die Fähigkeit verliert A zu agglutinieren, nicht aber jene B zu agglutinieren und umgekehrt; ferner, dass das Serum eines gegen einen bestimmten Mikroben immunisierten Tieres nach Sättigung mit Kultur dieses Mikroben sein Agglutinationsvermögen gegen diesen sowohl wie auch jenes gegen stammverwandte, früher »mit agglutinierte« Stämme verliert.

Sofern es erlaubt ist, die Erfahrungen vom Tierexperimente auf den Menschen zu übertragen, so würde die Aufhebung der agglutinativen Wirkung des besagten Typhusserums auf Bakterien der Coligruppe durch Sättigung mit Typhusbazillen für bloße »Gruppen-Agglutination«, die Fortdauer der Wirksamkeit für Mischinfektion sprechen. Die CASTELLANIschen Gesetze haben mannigfache Nutzanwendung gefunden, so beispielsweise beim Studium der paratyphösen Erkrankungen (DE FEYFER & KAYSER); anderseits eröffnen sie eine weite Perspektive auf theoretischem Gebiete (vergl. VERNEY u. a.)

Nach alledem kann wohl gelten, dass serodiagnostische Versuche bei Colibazillosen der ätiologischen Erforschung von Krankheitszuständen unter Rücksichtnahme auf bestimmte Kautelen wohl dienen können und mit Erfolg gedient haben — ich verweise auf die Studien über gewisse dysenterische und »paratyphöse« Affektionen — dass aber eine praktische Serodiagnostik auf diesem Gebiete etwa jener beim Abdominaltyphus vergleichbar noch nicht geschaffen ist.

2. Serodiagnose des Colibacillus.

Schon bald nach der Entdeckung von GRUBER und den Mitteilungen von WIDAL ging man an Versuche, Colibazillen vom Typhusbacillus und von anderen verwandten Arten durch die Agglutinationsreaktion zu unterscheiden. In der vermeintlichen Spezifität der Reaktion glaubte man das lange gesuchte qualitative Unterscheidungsmittel gefunden zu haben (V. D. VELDE u. a.). Nachprüfende Forschungen aber, welche GILBERT & FOURNIER, ACHARD & BENSAUDE, WIDAL & SICARD, DURHAM, STERN, BECO, STERNBERG, JATTA u. s. w. ausführten, lehrten, dass sich das Verhalten der verwandten Arten auch hierin nur quantitativ unterscheidet und dass eine sichere Differenzierung auf diesem Wege nur dann möglich ist, wenn die Proben völlig eindeutiges Ergebnis liefern, was meist nicht der Fall ist. Zu Unterscheidungszwecken können nur sehr hochwertige Typhus- bezw. Coliimmunsera dienen, welche besser von entsprechend vorbehandelten Versuchstieren, als von Kranken stammen (JATTA). Wird der fragliche Stamm von Typhusimmunserum annähernd gleich hoch wie Bact. typhi agglutiniert, so kann es sich um einen Typhus- oder (»Para«-)Colibazillenstamm handeln. Nur wenn der Wirkungswert von Typhusimmunserum überhaupt sehr gering ($A < 100$, V. D. VELDE) oder niedriger ist, als jener von Coliimmunseris, wird man den fraglichen Stamm mit einiger Bestimmtheit in die Coligruppe einreihen dürfen.

Seit der Zeit, da man das wechselnde Verhalten verschiedener Colistämme einem und demselben Coliimmunserum gegenüber festgestellt hatte, datieren auch Versuche, innerhalb der Coligruppe Rassen, Varietäten oder engere Untergruppen auf dem Wege der Serumreaktion zu unterscheiden. LESAGE will z. B. konstatiert haben, dass die pathogenen Colistämme, die er aus Säuglingsstühlen bei Gastroenteritis gewann, betreffs der Agglutinationsreaktion etwas Gemeinsames und von den Colistämmen aus normalen Säuglingsstühlen Abweichendes bieten. Sie wurden nur vom Serum der Kranken, von diesem aber auch wechselseitig (heterolog) agglutiniert, d. h. die betreffenden Stämme aus dem Stuhle aller Kranken ergaben die Reaktion mit dem Serum aller Kranken. Er sieht daher das pathogene Bact. coli, den vermeintlichen Erreger aller jener Krankheitsprozesse als eine besondere, zwar nicht biochemisch und morphologisch, aber eben durch jene biologische Reaktion vom »normalen« Bact. coli zu trennende und unterscheidbare Bakterienrasse an. Bei Nachprüfung dieser (vom Autor übrigens später selbst nicht mehr aufrechterhaltenen) Angaben fand NOBÉCOURT, dass die heterologe Reaktion bei solchen Gastroenteritiden in der Regel negativ ausfalle, dass somit die Abtrennung der pathogenen Colirasse im Sinne von LESAGE auf Grund des Verhaltens zum Serum keine Berechtigung habe. Dieser Ansicht sind auch ESCHERICH und PFAUNDLER. RADZIEVSKY versuchte, nach dem Verhalten zu Coliimmunseren aus einer großen Zahl von Colistämmen verschiedener Herkunft Gruppen biologisch untereinander verwandter Stämme zu bilden. Dies gelang jedoch nicht mit voller Schärfe; er fand zwar, dass sich Colistämme aus Krankheitsherden im allgemeinen von jenen aus gesundem Darm bis zu einem gewissen Grade unterscheiden; doch sind die Unterschiede keine sehr auffallenden und keine durchgreifenden. Auch andere ähnliche Versuche blieben ohne Ergebnis. Man kann zwar um jeden Colistamm eine Reihe besonders nahe verwandter Stämme gruppieren, welche von dem betreffenden Immunserum in höherem Grade beeinflusst werden, aber diese Gruppen sind keine scharf begrenzten noch die einzelnen Glieder durch sonstige besondere gemeinsame Merkmale ausgezeichneten, sondern es bestehen überall allmähliche Uebergänge (vergl. BENSAUDE, PFAUNDLER, RODET, ROTHBERGER).

Man versuchte ferner auf biologischem Wege die Frage zu entscheiden, ob die einzelnen Colibakterien des Darmes einem gemeinsamen Stamme oder mehreren Stämmen angehören. Unabhängig und ziemlich gleichzeitig stellten zu diesem Behufe SMITH über Anregung von ESCHERICH, WOLF, RADZIEVSKY und JATTA mit je einem aus dem Stuhle eines Individuums gezüchteten Colistamme Immunsera bei Tieren her und prüften das Verhalten anderer Colistämme aus demselben Stuhle zu diesem Serum. Die Befunde von SMITH lehren — insofern sie verallgemeinert werden dürfen — dass bei normalen Brustkindern die Flora einrassig ist, dass beim Uebergange zur künstlichen Ernährung jedoch eine gewisse Differenzierung der Colistämme zutage tritt. Eine sehr deutliche Differenzierung der Colirassen findet sich bei Säuglingen in Fällen mit pathologischem Stuhlbefunde.

Bei Erwachsenen allerdings scheinen die Verhältnisse anders zu liegen. Die wenigen Versuche, welche WOLF anstellte, sprechen zwar noch für »Einrassigkeit« der Darmcolistämme, aber JATTA fand, dass die (simultan homogene) Coliflora in kurzer Zeit einem gründlichen Wechsel unterliegt, so dass später oder früher (Zeitintervall?) gezüchtete

Stämme von einem bestimmten für den isohomologen und jeden ihm gleichzeitig gewonnenen Stamm hochwirksamen Immunserum nicht mehr oder nur wenig mehr beeinflusst werden. RADZIEVSKY, der über sehr großes Material verfügt, konnte dies bestätigen, aber auch unter den gleichzeitig gezüchteten Stämmen große Verschiedenheiten in Bezug auf die Beeinflussung durch ein bestimmtes Immunserum feststellen.

Endlich wurde die Frage wieder von KREISEL aufgegriffen, der beim normalen Erwachsenen selbst zu verschiedenen Zeiten nur Glieder je eines Stammes von Colibazillen aus dem Stuhle gewonnen haben will. Diese verhielten sich einem homologen Immunserum gegenüber im Gegensatze zu Colistämmen aus anderen Individuen ganz oder nahezu gleich, wiesen nämlich in hoher Verdünnung Agglutination auf.

Die Erfahrung KREISELS, welche sich allerdings vorläufig nur auf wenige Daten bezieht, ist geeignet eine von ESCHERICH seit langer Zeit mit Nachdruck vertretene These zu stützen, dahingehend, dass die Colibazillen des Darmes nicht einfach als Begleiter der Nahrung zufällig hineingeratene und gewucherte Keime, sondern Glieder weniger durch besondere Einflüsse selektiv begünstigter und dem Individuum des Trägers angepasster Stämme sind.

KREISEL benutzte die Charakterisierung von Colistämmen durch die Agglutination auch zur Entscheidung der Frage, ob das bei Colicystitis der Kinder gefundene Bact. coli aus dem Darme stammt, und konnte die Frage für den untersuchten Fall in bejahendem Sinne beantworten.

Allerjüngst hat CANY (gleichfalls bei ESCHERICH) noch eine Reihe anderer biologischer und klinischer Detailfragen betreffend das B. coli des Darmes nach derselben Methode bearbeitet.

III. Die Fadenreaktion.

Im Jahre 1897 konnte ich unter dem Namen »Fadenbildung« eine neue prägnante Form der Serumreaktion bei Colibazillosen beschreiben. Der aus dem Harne eines cystitiskranken Kindes gezüchtete Colistamm mit dem Serum des Kranken in 10—100facher Verdünnung angesetzt bot am Tage nach der Mischung folgendes Bild: »Im Tropfen aus der (serumfreien) Kontrollprobe haben sich die Bazillen beträchtlich vermehrt, liegen jedoch wie tags vorher gleichmäßig zerstreut, ziemlich beweglich. In sämtlichen serumversetzten Proben dagegen bietet sich ein ganz überraschendes und fremdartiges Bild dar; die Stäbchen sind zu zarten, überaus langen Fäden ausgewachsen, welche untereinander knäuelartig verschlungen erscheinen und derart, bei schwacher Vergrößerung besehen, klumpige Gruppen bilden; diese Gruppen stehen isoliert oder hängen durch feinste Ausläufer zusammen. Zwischen den einzelnen Knäueln ist die Flüssigkeit des Tropfens vollkommen frei von Formelementen. Die Fäden und Knäuel sind ohne jede Spur von Beweglichkeit. Bei starker Vergrößerung erscheinen die Fäden stellenweise gegliedert, körnig und manchmal klobig verdickt.«

Das im Atlas enthaltene Photogramm Taf. XI, Fig. 253 (nach einer Aufnahme, die ich der Güte des Herrn Prof. O. ZOTH derzeit in Innsbruck verdanke) veranschaulicht in objektiver Weise, dass in typischen Fällen dieser unter bestimmten Bedingungen regelmäßig in gleicher Weise wiederkehrenden Reaktion sämtliche Individuen zu Fäden ausgewachsen sind und buchstäblich nicht ein Stäbchen mehr isoliert bleibt,

dass ferner die Fäden total bewegungslos (Expositionszeit $2^3/_4$ Min.) sind, und die übrigen betonten Charaktere tragen.

Die Fadenbildung bei Bact. coli erscheint in Abstufungen. In minder typischen Fällen und bei Verwendung eines sehr stark verdünnten Serums bleiben mehr oder weniger Individuen an der Reaktion unbeteiligt und erscheinen dann als Stäbchen freiliegend zwischen den Fäden. In dieser Form ist das Phänomen nicht so kennzeichnend und kann mit der Erscheinung des Auswachsens von Bakterien zu kurzen, etwa 5—20 gliedrigen Ketten verwechselt werden, wie sie im hängenden Tropfen mit oder ohne Serumzusatz ziemlich häufig gesehen wird. Solche Kettenbildungen, wie sie von TARCHETTI u. a. irrtümlicher Weise mit der von mir beschriebenen, nur auf Zusatz spezifisch wirkenden Serums eintretenden Reaktion in Beziehung gebracht wurden, sind von ganz anderer Dignität, als diese selbst; sie verhalten sich zur Fadenbildung wie etwa die nicht seltene spontane Häufchenbildung in Kulturen mancher Colistämme zur GRUBERschen Agglutinationsreaktion.

Sowie gewisse Andeutungen über das letztere Phänomen schon vor GRUBERS Mitteilungen in der Litteratur vorgelegen haben, so gilt es auch von der Erscheinung der Fadenbildung. CHARRIN & ROGER, METSCHNIKOFF, LANDSTEINER haben Bakterien in Immunseren zu längeren Verbänden auswachsen gesehen, ohne der Erscheinung besondere Bedeutung zuzuschreiben.

Was die Entstehungsweise der Fadenreaktion betrifft, so habe ich in der ersten Mitteilung die naheliegende Vermutung geäußert, dass es sich um eine Vermehrung der Individuen durch Teilung ohne Trennung handle. Diese Auffassung scheint GRUBER zu teilen.

Das Auswachsen der Fäden beginnt oft schon wenige Stunden nach der Mischung erkennbar zu werden; das typische Bild der Fadenreaktion stellt sich jedoch meist erst nach 12—24 Stunden ein (Zimmertemperatur; bei Bruttemperatur etwas rascher) und bleibt durch mehrere Tage bestehen. Später tritt Zerfall ein. Die Fäden sind außerordentlich labil; ihre Fixierung daher schwierig; die sie zusammensetzenden Individuen gedeihen, auf geeignete Nährböden übertragen, mit unveränderter Wachstumsenergie und bieten keine anderen morphologischen oder kulturellen Merkmale als der Ausgangsstamm.

In analoger Weise wie die Agglutinationsreaktion in konzentriertem Serum eintreten kann, ohne dass irgend welche biologische Beziehungen zwischen dem Mikroben und dem Serum vorbestanden hätten, gilt dies auch von der Fadenbildung (KRAUS). Die Fadenbildung hat demnach gleichfalls eine Bedeutung als Serumreaktion erst dann, wenn sie auch durch verdünntes Serum (1 : 30—1 : 100) typisch hervorgerufen wird. Nur dann kann man eigentlich von einem positiven Ausfalle sprechen.

Was die Bedingungen für das Auftreten der typischen Fadenreaktion bei Bact. coli betrifft, so fand ich, dass Verwendung von Serum und Mikroben aus demselben Kranken eine dieser Bedingungen sei. Ich konstatierte ferner, dass die Fadenbildung nur in jenen Fällen von Colibazillosen eintritt, in welchen eine längerdauernde und schwerere Affektion vorausgegangen war, für welche (z. B. bei Colicystitis) bestandenes hohes Fieber als Indicator gelten kann. Später habe ich gezeigt, dass sich spezifisches, fadenbildendes Serum auch experimentell erzeugen lasse. Manche Versuchstiere (Meerschweinchen), welche nach intraperitonealer Injektion von Colistämmen längerdauernde, schwere

Erkrankungen durchmachten, liefern ein Serum, welches, mit dem aus dem Krankheitsherde oder dem Blute dieser Tiere reingezüchteten Mikroben angesetzt, das Phänomen der Fadenbildung in typischer Weise ergab. Auch bei solchen Versuchen tritt in ausgesprochenem Maße die Thatsache in Erscheinung, dass die Mischung des Serums mit dem aus dem kranken Körper stammenden Keime (isohomologe Reaktion) Bedingung für das Auftreten der Fadenbildung ist, oder dass hierbei das Phänomen wenigstens am augenfälligsten erkennbar wird.

Kraus hat dem widersprochen. Er will Fadenbildung auf Zusatz von normalem Menschenserum und normalem Tierserum zu Colikulturen entstehen gesehen haben. Bei näherer Analyse der von ihm über Bact. coli ausgeführten Versuche ergiebt sich jedoch, dass nur wenige darunter ein mit meinen Angaben unvereinbares Ergebnis lieferten und dass andere diese völlig bestätigen. Eine Bestätigung lieferten ferner auch Versuche, die jüngst Sternberg ausführte. Uebrigens will ich gerne zugeben, dass die obigen Thesen, die sich auf das mir vorgelegene Material beziehen, nur mit Vorsicht und Reserve verallgemeinert werden dürfen.

Andere Theorien der Fadenbildung betreffend ist anzuführen, dass Kretz die Erscheinung dieser Reaktion mit der Anwesenheit eines Ueberschusses von spezifisch wirksamer Substanz in Beziehung bringt, während Rothberger meint, die Neigung, in Fäden auszuwachsen, sei eine unter gewissen uns jetzt noch unbekannten Umständen besonders deutlich hervortretende biologische Eigentümlichkeit gewisser Colistämme.

Es ist anzunehmen, dass gewisse Beziehungen der Fadenreaktion zur Agglutination bestehen. In vielen Fällen von Fadenbildung sah ich reine Agglutination vorangehen; in anderen jedoch war letztere nicht erkennbar, oder sehr wenig ausgesprochen; auch trat sie oft erst mehrere Stunden nach der Mischung, also zu einer Zeit auf, in welcher ihr eine spezifische Bedeutung nach dem Urteil der meisten Autoren nicht mehr zukommt. Auch Kraus, bezw. Kraus & Löw sahen wechselndes Verhalten.

Das Hauptinteresse an der Reaktion der Fadenbildung scheint mir auch heute, wie vor Jahren, nicht auf praktischem, sondern auf theoretischem Gebiete gelegen. Betreffs der hypothetischen Schlüsse, die ich an die Darlegung meiner Beobachtungsreihen knüpfte und deren Ausführung hier zu weit führen würde, sei auf die betreffende Originalabhandlung verwiesen.

Litteratur.

Achard, cit. nach Bensaude.

Agrò, E., Dei rapporti patogeni fra il bacillo del Tifo e il Bact. coli commune. Ann. dell' Instit. d'Igiene sperim. della R. Univ. di Roma, 1893.

Albarran & Mosny, Recherches sur la sérothérapie de l'infection urinaire. C. r. de l'acad. des sciences, 1896, t. 122.

Beco, Recherches sur le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde. Extr. du Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique, 1896.

Bensaude, R., Le phénomène de l'agglutination des microbes. Thèse de Paris, 1897.

Biberstein, M., Beiträge zur Serodiagnostik des Abdominaltyphus. Ztschr. f. Hyg., 1898.

Bordet, J., Le mécanisme de l'agglutination. Annal. Pasteur, 1899. — Ders., Sur le mode d'action des sérums préventives. Ibid., 1896.

Bosc & Wedel, cit. nach Wolf.

Cany, G., Les races coli bacillaires. Étude de la séro-réaction individuelle. Centralbl. f. Bakt., 1902.

Castellani, Die Agglutination bei gemischter Infektion u. s. w. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 40.

ESARIS-DEMEL & ORLANDI, Die Serumtherapie und das Bacterium coli (La sérothérapie et le bacterium coli). Mitt. a. d. XI. internat. Kongress in Rom, vol. II, 1894. — Dies., Contributo allo studio della equivalenza biologica dei prodotti del B. coli e del B. typhi. Gaz. med. di Torino, 1893.
HARRIN & ROGER, La fatigue et les maladies microbiennes. Arch. de Phys. norm. et pathol., 1890. — Dies., Note sur le développement des microbes pathogènes dans le sérum des animaux vaccinés. Compt. rend. soc. biol., 1889.
URMONT, Cent cas de sérodiagnostic. Presse médicale, Paris 1897.
URHAM, Note on the diagnostic etc. Lancet, 1896.
URHAM, H. E., On the serum diagnosis of typhoid fever with especial reference to the bacillus of GÄRTNER and its allies. Lancet, 1898.
SCHERICH, Th., Die Bedeutung der Bakterien in der Aetiologie der Magendarmerkrankungen der Säuglinge. Dtsch. med. Wochenschr., 1898. — Ders., Zur Kenntnis der Darmcolibazillen. Verh. 17. Kongr. f. int. Med., 1899.
FEYFER & KAYSER, Eine Endemie von Paratyphus. Münch. med. Wochenschr., 1902, Nr. 41, 42.
DOR & RIGLER, Das Blut mit Typhusbazillen infizierter Tiere. Centr. f. Bakt., 1898.
ÄNKEL, C., Ueber den Wert der WIDALschen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis. Dtsch. med. Wochenschr., 1897.
ÄNKEL, C. & M. OTTO, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Agglutinationswirkung des Typhusserums. Münch. med. Wochenschr., 1897.
NCK, Études sur l'immunité contre la fièvre typhoïde. Extr. du Journ. publ. par la soc. royale d. sciences méd. et natur. de Bruxelles, 1894.
RUBER, M., Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. Münch. med. Wochenschr., 1896.
RUBER, M. & H. E. DURHAM, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbacillus. Ebd., 1896.
ORROCKS, W. H., On the value of the agglutination test as a means of diagnosis of the Bac. typhosus from coliform organisms. Brit. med. Journ., 1900.
ITTA, M., Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbacillus und der Mikroorganismen der Coligruppe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900.
E, Ueber die Bedeutung der WIDALschen Serumdiagnostik. Wien. med. Woch., 1897.
HNSTON & TAGGART, On the difference between serum and blood solutions etc. Montr. med. Journ., 1897.
ANTHACK & WESBROOK, cit. nach WESBROOK.
LEIN, cit. nach WESBROOK.
ÖHLER, F. & W. SCHEFFLER, Die Agglutination von Faecalbakterien bei Typhus abdominalis durch das Blutserum. Münch. med. Wochenschr., 1900.
OLLMANN, FR., Ueber Schnellimmunisierung von Meerschweinchen gegen Bact. coli commune und eine neue Methode, die Virulenz der Colibazillen zu steigern. Hyg. Rundsch., 1897.
RAUS, R., Ueber Antikörper in der Milch. Centralbl. f. Bakt., 1897. — Ders., Ueber Fadenbildung. Ein Beitrag zur Lehre von der Agglutination. Wien. klin. Wochenschr., 1899.
RAUS, R. & P. CLAIRMONT, Ueber bakteriolytische Wirkungen des Taubenserums. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1900.
RAUS, R. & L. LÖW, Ueber Agglutination. Wien. klin. Wochenschr., 1899.
REISEL, A., Studien über Colibazillen. Centralbl. f. Bakt., 1901.
RETZ, R., Beiträge zur Kenntnis der Agglutination der Bakterien. Jahrbuch der Wien. k. k. Krankenanstalten, Bd. 6, 1897.
ÜHNAU, Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik beim Abdominal-Typhus. Berl. klin. Wochenschr., 1897.
ANDSTEINER, C., Ueber die Folgen der Einverleibung sterilisierter Bakterienkulturen. Wien. klin. Wochenschr., 1897.
ASCHTSCHENKO, P., Untersuchungen über das Verhalten des Bacillus typhi und Bac. coli communis zu den baktericiden Eigenschaften des Kaninchenblutes. Hyg. Rundsch., 1899.
ESAGE, Contribution à l'étude des entérites infantiles. Séro-diagnostic. Des races du B. coli. Compt. rend. soc. biol., 1897. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp., 1898.
ÖFFLER, F. & R. ABEL, Ueber die spezifischen Eigenschaften der Schutzkörper im Blute Typhus- und Coli-immuner Tiere. Centralbl. f. Bakt., 1896.
OMMEL, F., Eine Fehldiagnose auf Grund der GRUBER-WIDALschen Reaktion. Münch. med. Wochenschr., 1902.
MAC CRAE, Notes upon the agglutination obtained by intraperitoneal insertion of celloidin capsules containing bacilli etc. Journ. of exp. med., 1902, vol. V.

du Mesnil-Rochemont, Ueber die Gruber-Widalsche Serumdiagnostik bei Typhus abdominalis. Münch. med. Wochenschr., 1897.
Metschnikoff, E., Annal. Pasteur, 1891. — Ders., Sur la destruction extracellulaire des bactéries. Ebd., 1895.
Neisser, E., Untersuchungen über den Typhusbacillus und das Bact. coli commune. Zeitschr. f. klin. Med., 1893, Bd. 23.
Nobécourt, P., Recherches sur la pathogénie des infections gastro-intestinalis des jeunes enfants. Paris, G. Steinheil, 1899. — Ders., De la non-spécifité des infections gastro-intestinalis des jeunes enfants. Compt. rend. soc. biol., 1898.
Orlowski, A. A., Beitrag zur Kenntnis der biologischen und pathogenen Eigenschaften des Bacterium coli commune. Dissert. St. Petersburg 1897. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1897.
Pfaundler, M., Ueber »Gruppenagglutination« und über das Verhalten des Bact. coli bei Typhus. Münch. med. Wochenschr., 1899. — Ders., Zur Serodiagnostik im Kindesalter u. s. w. Jahrb. f. Kinderheilk., 1899. — Ders., Zur Methodik der Serumreaktionen. Klin. therap. Wochenschr., 1899. — Ders., Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Proteusbazillosen. Centralbl. f. Bakt., 1898. — Ders., Ueber sero-diagnostische Fragen im Kindesalter. Verhandl. d. Gesellschaft f. Kinderheilk., 1898. — Ders., Zur Theorie der als »Fadenbildung« beschrieb. Serumreaktion. Wien. klin. Woch., 1899.
Pfeiffer, R., Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifische baktericide Prozesse. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1894. — Ders., Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Ebd., Bd. 27.
Pfeiffer & Isaeff, Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Zeitschr. f. Hyg., 1894.
Radzievsky, M., Beitr. zur Kenntnis des Bacterium coli. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900.
Rodet, M. A., Sur l'agglutination du bac. coli et du bac. d'Eberth par le serum des animaux immunisés. Journ. de phys. et de path. génér., 1899. — Ders., Des races de B. coli etc. Compt. rend. de la soc. biol., 1899.
Roger & Josué, Influence de l'inanition sur la résistance à l'infection colibacillaire. Compt. rend. de la soc. biol., 1900.
Rothberger, J., Ueber Agglutination des Bact. coli. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900.
Sanarelli, Études sur la fièvre typhoide expérimentale. Ann. Pasteur, 1894.
Schottmüller, Weitere Mitteilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bakterien. (Paratyphus.) Zeitschr. f. Hyg., 1901.
v. Schrötter, H., Rhino-laryngologische Mitteilungen. Monatsschr. f. Ohrenheilkunde, 1901.
Shiga, K., Ueber den Erreger der Dysenterie in Japan. Centralbl. f. Bakt., 1898.
Smith, H. L., Zur Kenntnis der Colibazillen des Säuglingsstuhles. Centr. f. Bakt., 1899.
Sobernheim, cit. nach Wesbrook.
Stern, R., Typhusserum u. Colibazillen. Centralbl. f. Bakt., 1898.
Sternberg, C., Zur Verwertbarkeit der Agglutination für die Diagnose der Typhusbazillen. Zeitschr. f. Hyg., 1900.
Valagusa, F., Aetiologie u. Serumtherapie der Kinderdysenterie. Annal. d'Igiene sperim. Vol. X, 1900.
Vallet, Le bacillus coli communis dans ces rapports avec le bacille d'Eberth etc. Paris, G. Masson, 1892.
Vedel, Congrès français de médecine interne. Nancy, août, 1896.
van de Velde, H., Valeur de l'agglutination dans la sérodiagnose de Widal et dans l'identification des Bacilles éberthiformes. Centralbl. f. Bakt., 1898.
Verney, Ueber gegenseitige Wirkung aufeinanderfolgender Immunisierungen im tierischen Organismus. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32.
Wassermann, A., Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1896.
Wesbrook, F. F., Beitrag zur Immunisierungsfrage. Hyg. Rundsch., 1894.
Widal & Nobécourt, Séroréaction dans une affection à paracolibacille. Sem. méd., août 1897.
Widal & Sicard, Sur les affections dites paratyphoïdiques et le sérodiagnostic de la fièvre typhoide. Soc. méd. des hôp., 1896.
Wolf, Sidney, Beiträge zur Lehre der Agglutination mit besonderer Bezugnahme auf die Differenzierung der Coli- und Proteusgruppe und auf die Mischinfektion. Mitgeteilt von Levy & Bruns. Centralbl. f. Bakt., März 1899.
Ziemke, Zur Serumdiagnose des Typhus abdominalis. Dtsch. med. Wochenschr., 1897.

XIX.

Immunität bei Pest.

Von

Stabsarzt Professor Dr. A. Dieudonné

in Würzburg.

Mit 18 Tabellen im Text.

Die Versuche einer Immunisierung gegen Pest stützen sich auf die Beobachtung, dass das Ueberstehen dieser Krankheit gegen eine zweite Erkrankung schützt oder dass wenigstens diese dann leichter verläuft. Die Geschichte der Pest giebt hierfür eine Reihe von Beispielen; in den Pestspitälern wurden vorzugsweise als Wärter Leute angestellt, die schon einmal an Pest erkrankt gewesen waren und diese blieben dann gesund. Bei der Epidemie von Morea im Jahre 1827/28 wurden zur Pflege der Pestkranken Türken und Christen genommen, welche früher in Konstantinopel und Smyrna an Pest erkrankt gewesen waren und als Zeichen hierfür Narben von den Bubonen und Karbunkeln aufwiesen. Diese Leute, »Mortis« genannt, blieben, trotzdem sie bei der Pflege nicht die geringsten Vorsichtsmaßregeln anwandten, fast ausnahmslos gesund; einige bekamen Schmerzen in den alten Narben ohne irgend welche sonstige Krankheitserscheinungen (NETTER[39]).

Auch Versuche einer Schutzimpfung wurden schon frühzeitig gemacht. Der ungarische Arzt WESZPREMI (1755) und der russische Arzt SAMOILOWITZ (1781) machten den Vorschlag, ähnlich wie bei der Blattern-Inokulation (Variolation) das Pestgift künstlich einzuimpfen und so eine Infektion leichteren Grades herbeizuführen. SAMOILOWITZ hatte sich im Spital mit Pesteiter infiziert, erkrankte leicht und erlangte so Immunität. Er empfahl die Inokulation mit dem Eiter einer Pestbeule und zwar in der Weise, dass man einen damit getränkten Charpiebausch, ohne eine Incision zu machen, am Arme durch einen Verband befestigt. Der Eiter enthält nach seiner Meinung kein reines, sondern »halbgetilgtes oder fast gänzlich ausgeartetes« Gift, wodurch nur eine Infektion geringen Grades entsteht, die aber doch Immunisierung hervorbringt (NEUBURGER[39a]). Die von VALLI, SOLA, CERUTTI u. a. ausgeführten Impfungen verliefen aber zum Teil unglücklich; so erkrankten und starben von sechs von CERUTTI geimpften Personen fünf an der Pest. Diese Impfungsmethode wurde daher bald verlassen.

Neuere Beobachtungen bei der indischen Pestepidemie haben allerdings gezeigt, dass der durch das Ueberstehen der Krankheit entstandene Schutz kein absoluter ist; wiederholt wurde nach dem Ueberstehen eines Pestanfalles eine zweite Ansteckung beobachtet. So berichtet Weir (citiert nach Müller-Poech[38c]) über eine Patientin, die im Jahre 1894 in Hongkong an einem Pestbubo am Halse unter schweren Erscheinungen erkrankte. Der Bubo wurde incidiert, der ganze Verlauf dauerte $1^1/_2$ Monate. Im Dezember 1896 wurde sie in Bombay zum zweiten Male von der Pest ergriffen; es entstand ein Bubo in der rechten Leiste, die Erkrankung war in 5 Tagen abgelaufen. Wiederholt verlief auch der zweite Anfall tödlich. In der Mehrzahl der Fälle scheint aber durch einmaliges Ueberstehen der Pest ähnlich wie beim Typhus eine relative, zeitlich begrenzte Immunität einzutreten. Der wissenschaftliche Beweis hierfür wurde durch den Nachweis spezifischer Stoffe (Agglutinine, Bakteriolysine) im Blut von Pestkranken und -rekonvaleszenten erbracht.

I. Aktive Immunisierung.

1. Immunisierung mit lebenden, schwach virulenten Kulturen.

Man kann mit lebenden, wenig virulenten Kulturen bei Tieren eine Immunität gegen eine vollvirulente Kultur erzielen. So war bei den Versuchen der deutschen Kommission[5] ein Affe (Macacus radiatus), der eine subkutane Infektion mit Pestkultur nach mehrtägigem Kranksein überstanden hatte, gegen eine spätere subkutane und sogar intraperitoneale Infektion mit einer ganzen Oese vollvirulenter Kultur immun. Albrecht & Ghon[1] konnten sowohl Ratten als Meerschweinchen durch wiederholte Vorbehandlung mit schwachvirulenten Peststämmen immunisieren, so dass ein Teil der Tiere relativ große Mengen hochvirulenter Kulturen selbst bei intraperitonealer Einverleibung anstandslos vertrug. Die Immunität hielt durch viele Monate an und bestand noch nach 7 Monaten. Kolle & Otto[25b] beobachteten bei Meerschweinchen, die mit einer lange im Eisschrank aufbewahrten Pestkultur kutan geimpft waren, deren Virulenz aus nicht feststellbaren Ursachen natürlicherweise abgeschwächt war, und die unter Bildung von typischen, nach 8—9 Tagen aber wieder zurückgebildeten Bubonen erkrankt waren, eine deutliche Immunität. Als die Tiere nach 2, 3 und 8 Monaten mit Dosen virulenter Pest, die normale Meerschweinchen innerhalb weniger Tage tötete, geimpft wurden, blieben 7 von 13 Tieren am Leben, ein Resultat, das sich bei Meerschweinchen selbst durch mehrmalige Injektionen abgetöteter Pestkulturen nicht erreichen lässt.

2. Immunisierung mit künstlich abgeschwächten Kulturen.

Leicht empfängliche Tiere können nur mit stark abgeschwächten oder abgetöteten Kulturen immunisiert werden. Die deutsche Kommission[5] versuchte virulente Kulturen durch Einwirkung von höheren Temperaturen (50°) oder von Chemikalien (Karbolsäure) künstlich abzuschwächen, doch war eine sichere und gleichmäßige Abschwächung nicht zu erreichen; die Pestbazillen behielten stets bis unmittelbar vor ihrem Absterben die volle Virulenz. Nach Albrecht & Ghon[1] lässt sich eine künstliche Abschwächung virulenter Kultur ohne Schaden für

die Immunisierung durch lange dauernde Fortzüchtung der Kulturen bei 37° C erreichen, doch wurden bis jetzt keine Versuche mit derartig abgeschwächten Kulturen gemacht. KOLLE & OTTO[25b] machten Versuche mit einer Pestkultur, die von R. MAASSEN auf künstliche (nicht näher bekannte) Weise abgeschwächt war. Bei kutaner Infektion erfolgte keine Erkrankung von Meerschweinchen. Durch langdauernde Züchtung bei höheren Temperaturen (40—41° C) wurde die Kultur so weit abgeschwächt, dass sie für Meerschweinchen selbst in der Dosis von einer Kultur (das ist mehr als das Millionenfache der Dosis letalis von virulenten Kulturen) bei intraperitonealer oder subkutaner Einverleibung nicht pathogen war; auch für Ratten und Mäuse besaß die Kultur keine pathogene Wirkung. Die toxischen Effekte dieser Kultur waren gleichfalls bedeutend herabgesetzt. Durch eine einmalige subkutane Einspritzung dieser abgeschwächten Kultur, welche ein Vaccin*) im wahren Sinne des Wortes darstellt, war es möglich, mit Sicherheit Meerschweinchen, Ratten und Mäusen eine auf Monate hinaus anhaltende komplette Immunität zu verleihen. Mehr als 60 % der geimpften Meerschweinchen und mehr als 70 % der geimpften Ratten waren noch 3 Monate nach der Impfung immun. Von 44 Meerschweinchen, die einmal mit der abgeschwächten Kultur kutan oder subkutan vorbehandelt waren, kamen 28 = 63,6 % bei einer 3 bis 4 bis 8 Monate darnach erfolgten Infektion mit dem Leben davon. Die Impfverluste betrugen 22 %, von 59 Meerschweinchen starben 13, bei den Ratten 2,3 %. Von den mit dem Vaccin vorbehandelten Ratten widerstanden 72 % einer späteren subkutanen oder intraperitonealen Infektion. Bei Mäusen betrugen die Impfverluste 18 %, als immun erwiesen sich 60 %. Ueber die Dauer des Impfschutzes waren die Beobachtungen noch nicht abgeschlossen, wahrscheinlich ist eine lange dauernde Immunisierung nicht möglich. Ausgezeichnete Resultate ergab die kombinierte Anwendung von Serum und abgeschwächter Kultur. Wie wir später sehen werden, ist die Wirkung dieser Immunisierung mittels abgeschwächter Kulturen derjenigen mittels abgetöteter virulenter im Tierversuch überlegen. Jedoch ist die Verwendung der abgeschwächten lebenden Kulturen beim Menschen wohl kaum möglich, denn es könnte bei hoch empfänglichen Individuen doch einmal eine schwere Erkrankung oder gar der Tod eintreten. Dafür sprechen auch Beobachtungen, welche neuerdings KOLLE & OTTO bei Affen machten; die für Meerschweinchen so abgeschwächte Kultur tötete Affen in geringen Dosen akut.

3. Immunisierung mit abgetöteten Kulturen.

YERSIN, CALMETTE & BORREL[50] zeigten zuerst, dass man Kaninchen durch wiederholte Einverleibung von Agarkulturen, die durch einstündiges Erhitzen auf 58° C abgetötet waren, gegen eine spätere Infektion mit virulentem Material schützen kann. Auch bei Ratten und Meerschweinchen (KOLLE[22a]), sowie bei Affen (WYSSOKOWITZ & ZABOLOTNY[49]) konnte mit Kulturen, die bei 65° C abgetötet waren, eine gewisse Immunität erzielt

*) Wie KOLLE & OTTO hervorheben, wird das Wort Vaccin vielfach auch für die abgetöteten Kulturen angewandt, aber mit Unrecht, denn nach dem Vorgange von JENNER und PASTEUR sollte dieses Wort für lebende Infektionsstoffe, die abgeschwächt sind, reserviert bleiben, nachdem dieser Sprachgebrauch bei den Schutzpocken- und den Milzbrand- sowie Hühnercholeravaccins wissenschaftliches Bürgerrecht erworben hat.

werden. Eingehende Versuche über die Immunisierung mit abgetöteten Kulturen wurden von der deutschen Kommission[5] gemacht. Es zeigte sich, dass bei der Abtötung der Kulturen mit Vorsicht vorgegangen werden muss, da sonst die Schutzwirkung leidet. Durch Kochhitze wird die in den Bakterien enthaltene immunisierende Substanz schon nach kurzer Einwirkung zerstört. Chloroform und halbprozentige Phenollösung, die erst nach längerer Zeit die Bakterien töten, setzen die Schutzkraft bedeutend herab. Am wenigsten wurde diese geschädigt durch geringere Temperaturen wie 2 Stunden langes Erwärmen auf 51° C oder 1 Stunde lang auf 65°, was eben genügt, um die Bakterien sicher zu töten. Am meisten empfiehlt sich die einstündige Erwärmung auf 65° C. Die zur Immunisierung dienenden Kulturen müssen vollvirulent sein; abgeschwächte Kulturen sind viel weniger wirksam (deutsche Kommission[5], Kolle & Otto[25b]).

Kulturfiltrate zeigten bei den Versuchen der deutschen Kommission keinen starken Impfschutz. Auch Albrecht & Ghon[1] erhielten bei Ratten durch Bouillonfiltrate keinen hohen Grad von Immunität. Immerhin scheinen in ältere Kulturfiltrate immunisierende Substanzen überzugehen. Markl[37], sowie Kossel & Overbeck[27] konnten Tiere durch Injektionen von Bouillonfiltraten immunisieren, Kolle[25c] hatte dagegen nur negative Resultate.

Wie bei jeder aktiven Immunisierung tritt der Impfschutz erst eine gewisse Zeit nach der Impfung ein. Bei den Versuchen der deutschen Kommission an Affen war am dritten Tage noch keine Spur von Immunität vorhanden, am fünften Tag dagegen ein geringer Grad, am siebenten Tag war sie voll entwickelt. Ueber die Dauer der durch einmalige Injektion abgetöteter Kulturen entstandenen Immunität ist noch nichts Genaues bekannt, doch darf man sicher ähnlich wie bei Typhus mit einer mehrmonatlichen Dauer rechnen. Kolle[24] beobachtete bei der Hälfte der durch eine einmalige Einspritzung immunisierten Ratten nach 5 Monaten noch eine deutliche Immunität gegen die Pestinfektion, sogar bei intraperitonealer Infektion. Bei der Mehrzahl der Tiere war eine deutliche lebensverlängernde Wirkung zu bemerken, der Tod erfolgte zum Teil nach 4—6 Wochen an Pestmarasmus.

Die mittelst abgetöteter Kulturen erzielte Immunität hat übrigens nach der deutschen Kommission keinen so hohen Grad wie diejenige, welche durch Injektion mit lebenden Kulturen erworben wird. In letzterem Falle ertrugen die immunisierten Tiere die intraperitoneale Infektion, ohne zu erkranken, die mit toten Kulturen immunisierten Tiere erlagen dieser Infektion. Erst durch das Ueberstehen einer nachträglichen Infektion von der Haut aus wurden auch die mit toten Kulturen behandelten Tiere so weit immunisiert, dass sie die intraperitoneale Infektion vertrugen. Auch die Immunisierung mit abgeschwächten lebenden Kulturen (Kolle & Otto[25b]) ist der mit abgetöteten Kulturen überlegen.

Die aktive Immunisierung mit abgetöteten Kulturen hat eine große praktische Bedeutung dadurch erhalten, dass sie zu Schutzimpfungszwecken beim Menschen verwendet wird. Es wurden verschiedene Arten von Impfstoff hergestellt.

a) Impfstoff nach Haffkine[16, 42].

Große, drei Liter fassende Bouillonkolben, auf deren Oberfläche sterilisiertes Butterfett oder Olivenöl verteilt ist, werden mit Pestbazillen

geimpft und 6 Wochen lang bei 25—30° C aufbewahrt. Die Fettschicht begünstigt ein sehr üppiges Wachstum der Kulturen. Während dieser Zeit wird der Kolben alle 2—3 Tage tüchtig geschüttelt, wodurch die Bakterienmassen zu Boden fallen und neuem Oberflächenwachstum Platz machen. Nach 6 Wochen wird die Kultur auf ihre Reinheit durch Ueberimpfung auf Agar geprüft, dann erfolgt die Abtötung der Bakterien im Wasserbade 1 Stunde lang bei 65° C. Hat die Ueberimpfung einer Probe dieser Flüssigkeit auf Agar Sterilität ergeben, so wird so viel Karbolsäure zugesetzt, dass eine 0,5proz. Lösung entsteht, und die Flüssigkeit in kleine Fläschchen von 30 ccm abgefüllt. Der Schutzwert wird geschätzt nach der Trübung der Bouillon im Vergleich zu einer gleich großen Testkultur. Vor dem Gebrauch müssen die Röhrchen aufgeschüttelt werden, da bei ruhigem Stehen die Bazillenmassen zu Boden fallen. Die normale Dosis des Impfstoffes, subkutan eingespritzt, beträgt für einen erwachsenen Menschen 3—3½ ccm, für Frauen 2—2½ ccm, für Kinder über 10 Jahre 1 ccm und für kleine Kinder 0,1—0,5 ccm, doch wurden diese Dosen später auf weit größere Mengen (bis zu 20 ccm) erhöht. Nach der Einspritzung erfolgt eine Reaktion des Körpers, bestehend in Temperatursteigerung bis zu 39° C, allgemeinem Unwohlsein, Schwellung und Infiltration der Impfstelle, nach 24—48 Stunden gehen meist diese Erscheinungen wieder zurück. Diese Reaktion ist individuell verschieden, speziell hinsichtlich der Temperatursteigerung. Oft lässt HAFFKINE der ersten Impfung nach 10 Tagen eine zweite folgen, deren Dosis sich nach der Reaktion des Impflings bei der ersten Impfung richtet.

b) Impfstoff der deutschen Kommission[5].

Hierbei werden frische, möglichst virulente und gut entwickelte Agarkulturen verwendet. Gegenüber dem HAFFKINEschen Impfstoff hat diese Methode den Vorteil, dass eine exaktere Dosierung möglich ist und dass sich die Reinheit der Kultur besser kontrollieren lässt; außerdem ist der Impfstoff schneller und einfacher herzustellen. Eine Gefahr des HAFFKINEschen Impfstoffes liegt darin, dass leicht in der Bouillon neben den Pestbazillen andere Bakterien wachsen können, z. B. auch die des Tetanus und malignen Oedems. Bei dem Impfstoff der deutschen Kommission ist die Verunreinigung mit derartigen anaëroben Bakterien nicht möglich. Die zweitägigen Agarkulturen werden in Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und 1—2 Stunden lang auf 65° C erhitzt. Nach der Erhitzung wird 0,5 % Phenol zugesetzt, um den Impfstoff haltbar zu machen. Während 0,5proz. Karbollösung die immunisierende Kraft von frischen Kulturen herabsetzt, hat sie auf abgetötete keinen schädigenden Einfluss. Wie lange sich dieser Impfstoff wirksam erhält, ist bis jetzt noch nicht festgestellt.

Zur Gewinnung des Impfstoffes im Großen nimmt man nach KOLLE[23] ganz weite Agarröhrchen, auf denen eine möglichst große Oberfläche hergestellt wird. Die Kulturmasse wird mit physiologischer Kochsalzlösung unter Benutzung eines starken Platinstabes abgestrichen. Bei sehr konzentrierten Aufschwemmungen lässt sich bei einstündigem Erhitzen auf 65° C nicht immer volle Sterilität erreichen (vergl. Bd. II, S. 499), dagegen gelingt dies sicher im Schüttelapparat. Bei genügender Uebung lassen sich bis zu 200 Dosen des Impfstoffes (1 Dose = 1 Agarkultur) in einer Stunde herstellen.

Die Dosis für einen Erwachsenen beträgt eine Agarkultur. Hierbei treten meist erhebliche lokale Entzündungserscheinungen und ziemlich hohes Fieber auf, das aber nach kurzer Zeit wieder zurückgeht. Viele Personen hatten übrigens nur ganz schwache Reaktionserscheinungen (deutsche Kommission[5]), doch empfiehlt es sich mit Rücksicht auf die vorher nicht zu berechnende individuelle Empfindlichkeit über die Dosis von einer Kultur nicht hinauszugehen. Bemerkenswert ist die Beobachtung der deutschen Kommission, dass Pestrekonvaleszenten schon nach der Einverleibung einer halben Kultur auffallend stark mit hohem 2 Tage andauerndem Fieber und nicht unbedenklichen Kollapserscheinungen reagierten. Das Ueberstehen der Pest scheint demnach keine Immunität gegen die intracellulären Toxine der Pestbazillen zu erzeugen.

Der Impfstoff der deutschen Kommission liefert einen stärkeren Impfschutz als der von HAFFKINE. HAFFKINE betrachtet als Vorteil seiner Methode, dass in dem flüssigen Nährboden giftige Stoffwechselprodukte entstehen, die dem Impfstoff eine hohe Wirksamkeit verleihen. Doch zeigten die Untersuchungen der deutschen Kommission, dass die immunisierende Kraft des HAFFKINEschen Impfstoffes hauptsächlich den Leibessubstanzen der Pestbazillen zukommt. Zu demselben Resultat kam auch KOLLE[23], welcher einen Monat alte Bouillonkulturen durch Zentrifugieren in eine klare Flüssigkeit und den bakterienhaltenden Bodensatz sedimentierte. Erstere hatte nicht die geringste immunisierende Wirkung, die Menge der im Bodensatz befindlichen Bakterien und damit auch die Immunisierungskraft war gleichfalls gering; von 7 Tieren, welche mit recht großen Mengen Bodensatz, die dem Bakteriengehalt von etwa 100—150 ccm Bouillonkultur nach 4 wöchigem Wachstum entsprachen, injiziert wurden, waren nur 3 immunisiert. Ueberhaupt ist nach KOLLE die Menge der selbst in alten Bouillonkulturen enthaltenen Bakterienleiber sehr gering; wenn man eine möglichst homogen gemachte Bouillonkultur und Agarkultur vergleicht, indem man die letztere so lange verdünnt, bis beide den gleichen Trübungsgrad zeigen, dann findet man, dass eine Agarkultur gleich ist 80—100 ccm des HAFFKINEschen Impfstoffes. Der gleiche Trübungsgrad entspricht aber annähernd der Zahl der in der Flüssigkeit suspendierten Pestkeime und an diese ist die immunisierende Kraft gebunden. Ein Vorteil des Impfstoffs der deutschen Kommission ist der, dass stets frische, vollvirulente Kulturen verwendet werden, wie sie zu einer starken Schutzwirkung notwendig sind; bei dem HAFFKINEschen Verfahren nimmt aber die Virulenz während des langen Aufenthaltes im Brutschrank beträchtlich ab.

Wie die Tierversuche der deutschen Kommission zeigen, bedarf es zu einem wirksamen Schutz recht beträchtlicher Mengen abgetöteter Kultur. Bei braunen Affen (Makaken) war eine ganze Kultur erforderlich, bei einer halben war der Erfolg schon unsicher. Bei den hochempfänglichen grauen Affen (Semnopithecus entellus) genügte selbst eine volle Agarkultur nicht. Bei Ratten war eine Kultur gleichfalls unwirksam, erst bei Vorbehandlung mit 2 Kulturen trat bei der Mehrzahl der Tiere Immunität ein, aber nur gegen eine nachfolgende subkutane Infektion, gegen eine Infektion per os waren diese Mengen unwirksam. Bei Einverleibung dieser Dosis gehen aber bis zu 50 % der Ratten an Giftwirkung ein. Mehr als zwei abgetötete Kulturen vertrugen die Ratten nicht, man konnte daher die Wirkung noch größerer Mengen von Impfstoff nicht feststellen. TAVEL, KRUMBEIN & GLÜCKSMANN[43] erreichten mit beträchtlichen Kulturmengen bei Ratten totale,

llerdings zeitlich begrenzte Immunität, dagegen nicht bei Meerschweinhen, wo nur ein chronischer Verlauf bezw. Verzögerung des tödlichen lusganges erreicht wurde. Diese Versuche an so empfänglichen Tieren ind deshalb von Bedeutung, da sie einen Rückschluss auf den leichfalls gegen Pest wenig resistenten Menschen zulassen. Wie ir gesehen haben, ist für die praktische Schutzimpfung die Inektion einer Agarkultur die Grenze, über die man wegen der Reakionserscheinungen nicht hinausgehen sollte. Es ist aber nicht unmöglich, ass diese Menge keine völlig hinreichende Schutzwirkung gegen eine nfektion bietet. Allerdings ist, wie die deutsche Kommission herorhebt, bei der natürlichen Infektion des Menschen von der Haut aus ie Zahl der eindringenden Pestkeime viel geringer als bei den Tierersuchen, so dass unter Umständen schon geringe Immunitätsgrade hineichen, um die Pestbazillen zu vernichten. Weit ungünstiger sind die Verhältnisse aber in den Fällen, wo die Infektion von den Atmungsorganen us erfolgt.

c) Impfstoff von Lustig-Galeotti[31, 42].

Dieser Impfstoff stellt ein mittels chemischer Reagentien gewonnenes xtrakt der immunisierenden Substanzen aus den Bakterienleibern dar. stbazillen werden in großen Doppelschalen, in die Nähragar 1 cm hoch gegossen ist, geimpft und die Kulturen 3—4 Tage lang bei 30° C fbewahrt. Die Kulturen werden dann mit dem Spatel abgeschabt, rauf zur Auflösung der Bakterienleiber sterilisierte 1proz. Kalilauge esetzt (zum Inhalt von 5—6 Schalen etwa 100 g), und gut verrührt, alles gelöst ist; es entsteht so eine hühnereiweißähnliche, fadenhende Masse. Nach 2 Stunden wird diese Masse mit $^1/_2$proz. Essigre langsam und unter ständigem Umrühren etwas überneutralisiert, weiße Flocken — die immunisierende Substanz — ausfallen. Das liment wird auf Papierfilter getrocknet und rasch mit sterilisiertem sser so lange abgewaschen, bis die abfiltrierende Flüssigkeit eine trale Reaktion giebt. Man sammelt den auf dem Filter befindlichen ckstand in Schalen und trocknet im Vacuum. Die getrocknete Masse rd pulverisiert und stellt eine hellbraune Substanz dar, die sich lange it aufbewahren lässt. Diese Substanz ist nach Lustig als ein Nukleooteïd zu betrachten; durch die Behandlung der Kulturen mit schwacher lilauge werden die immunisierenden Substanzen aus den Bakterienbern in gelöster Form extrahiert. Als Vorteil ihres Impfstoffes bechten Lustig & Galeotti, dass die Dosis genau bemessen werden und s Präparat trocken gehalten werden kann, so dass es bakteriellen Verreinigungen wenig ausgesetzt ist. Bei Gebrauch wird die betreffende antität in 1proz. Natr.-carbon.-Lösung aufgelöst. Die normale Dosis r einen Erwachsenen beträgt 2—3 mg der Substanz in Wasser vernnt. Nach Tavel, Krumbein & Glücksmann[43] beträgt die normale osis 0,0133 g Trockensubstanz, der im Berner Impfinstitut in trockenem stand hergestellte Impfstoff wird in Mengen von 0,04 g aufgelöst in ccm Natr.-carbon.-Lösung für 3 Impfungen oder als 2 g trockenes lver nebst 1 Liter steriler Natr.-carbon.-Lösung für 143 Impfungen gegeben, wobei man die Auflösung selbst besorgen muss. Das Berner stitut empfiehlt das Lustig-Galeottische Präparat wegen der Möglichit der genauen Dosierung und der leichteren Transportierbarkeit.

Nach den Versuchen von Lustig & Galeotti hatte der Impfstoff i Tieren deutliche immunisierende Wirkung. Die deutsche Kom-

mission[5] hatte dagegen schlechtere Resultate als bei Verwendung von abgetöteten Kulturen. Tavel, Krumbein & Glücksmann[43] fanden keinen Unterschied in der Wirkung dieser Impfstoffe.

Kolle & Otto[25b] machten eingehende vergleichende Tierversuche über die Wirkung der von ihnen angewendeten abgeschwächten Kulturen (Vaccin), sowie der Impfstoffe von Haffkine, der deutschen Kommission und von Lustig. Die Versuche wurden an Ratten und Meerschweinchen ausgeführt. In allen Fällen zeigte sich die Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen der mit abgetöteten weit überlegen.

Bei Ratten betrugen die Impfverluste mit dem Vaccin 2,3 %, bei den anderen Impfstoffen zwischen 40 und 12 % und zwar

bei dem Impfstoff der deutschen Kommission (Agarimpfstoff)	33,3 %
bei Haffkines Impfstoff	38,5 »
bei Lustigs Impfstoff	12 »

Die Immunisierungseffekte waren bei dem Vaccin 45 %, bei Agarimpfstoff 21,9 %, bei Haffkine 22,2 % und bei Lustig 16,6 %. Wurde das Haffkinesche Verfahren mit der Immunisierung mit Vaccin verbunden, so waren die Immunisierungseffekte 50 %. Werden bei der Immunisierung mit Vaccin verschiedene nur zur Orientierung vorgenommene oder mit gleichzeitiger Seruminjektion ausgeführte Versuche abgezogen, so betrug die Zahl der im ganzen am Leben erhaltenen Tiere nach subkutaner bezw. intraperitonealer Infektion 72 %. Bei den Versuchen mit Meerschweinchen gingen von 59 mit der abgeschwächten Kultur geimpften Tieren 13 bei der Immunisierung ein; von 44 Tieren, die einmal mit dem Vaccin vorbehandelt waren, widerstanden 28 = 63,6 % einer 3 bis 4 bis 8 Monate nach der Immunisierung erfolgten Infektion. Von 26 mit Agarimpfstoff behandelten Tieren starben bei der Immunisierung 4, von den überlebenden 22 erwiesen sich nur 2 bei der späteren Infektion als geschützt. Von 20 mit dem Haffkineschen Impfstoff vorbehandelten Meerschweinchen starben 2 bei der Immunisierung, von den 18 überlebenden waren nur 2 immun. Eine Immunisierung mit Lustigs Impfstoff wurde bei den ungünstigen Resultaten an Ratten nicht versucht. Eine Kombination von Immunisierung mit Haffkineschem Impfstoff und später folgender abgeschwächter Kultur ergab nicht so günstige Resultate wie die Immunisierung mit den abgeschwächten Kulturen allein. Es gingen bei der Immunisierung zwar nur 3 von 20 geimpften Meerschweinchen ein, bei der Prüfung auf Immunität starben aber von den 17 am Leben gebliebenen Tieren 10, so dass im ganzen nur 35 % der Impflinge der Infektion mit einer virulenten Kultur widerstanden, die für Kontrolltiere absolut tödlich war.

Nach diesen Versuchen ist die Immunisierung mit abgeschwächten Kulturen derjenigen mittelst abgetöteter virulenter Kulturen weit überlegen. Ueber die Dauer des Impfschutzes sind die Beobachtungen von Kolle & Otto noch nicht ganz abgeschlossen, doch sprechen viele Beobachtungen dafür, dass es bei der Pest nicht gelingt, weder mit abgetöteten Kulturen noch mit einmaliger Injektion von abgeschwächten Kulturen eine komplette Immunität für lange Zeiträume bei Tieren zu erzeugen. Es ist daher auch die Frage nach der praktischen Verwendung des abgeschwächten Infektionsstoffes noch nicht spruchreif.

d) Impfstoff nach Terni-Bandi[44].

Meerschweinchen oder Kaninchen erhalten eine kleine Menge in Bouillon aufgeschwemmter Pestbazillen intraperitoneal injiziert; die Tiere gehen nach 36—48 Stunden zu Grunde. Gleich nach dem Tode der Tiere oder noch besser nachdem man sie, um jede Einwanderung von Darmbakterien in den Peritonealraum zu verhüten, in der Agone getötet hat, wird das peritoneale Exsudat gesammelt und, wenn es zu dick ist, mit physiol. Kochsalzlösung verdünnt. Das massenhaft Pestbazillen enthaltende Exsudat wird dann 12 Stunden lang im Brutschrank bei 37° gehalten, um eine größere Entwicklung von Keimen zu erhalten, und hierauf 2 Tage nacheinander je für 2 Stunden einer Temperatur von 50—52° ausgesetzt. Dadurch erhält man eine sichere Sterilisation des Impfmaterials und verhindert eine Koagulation des darin enthaltenen Serumalbumins. Endlich wird noch eine wässerige Lösung von Karbolsäure 0,5%, Natriumkarbonat 0,25% und Kochsalz 0,75% hinzugefügt, um eine Verunreinigung der Lymphe zu verhindern und ihre Resorption zu erleichtern. Die Normaldosis für den Menschen beträgt $1^1/_2$—$2^1/_2$ ccm. Die Herstellung dieses Impfstoffes im Großen dürfte auf beträchtliche Schwierigkeiten stoßen.

Nach Terni & Bandi schützt dieser Impfstoff in Mengen von 0,1 bis 0,2 ccm Meerschweinchen und Ratten vor einer sicher tödlichen Dosis Pestkultur und zwar soll die Immunität bereits am 4.—5. Tage ausgesprochen sein. Die Dauer der Schutzkraft soll sich auf mehr als 2 Monate erstrecken, während der Haffkinesche Impfstoff bei ihren Versuchen nicht so lange wirksam war. Ueberhaupt zeigte sich der Impfstoff bei Tierversuchen angeblich dem Haffkineschen überlegen. Nachprüfungen von anderer Seite sind bis jetzt nicht bekannt geworden.

Außer diesen Impfstoffen wurde von Shiga, sowie von Besredka eine Methode der aktiven Immunisierung angegeben, welche eine kombinierte Impfung mit abgetöteten Kulturen und mit Pestserum darstellt.

Zur Herstellung eines Impfstoffes nach Shiga[22] werden von einer 3tägigen Agarkultur die ganzen Kolonien = 3 Oesen abgeschabt, im Mörser zerrieben und in physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, so dass 1 ccm 1 Oese enthält. Die Aufschwemmung wird 30 Minuten lang auf 60° C erwärmt, Karbolsäure bis 0,5% zugesetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Um die infolge der schweren Resorbierbarkeit der Bakteriensubstanz eintretende hochgradige Infiltration zu vermeiden, wird zum Impfstoff Pestserum in der gleichen Dosis zugesetzt. Bei der ersten Impfung wird Impfstoff und Immunserum āā 0,6—1,0 ccm eingespritzt; nach einigen Tagen, wenn die Reaktion verschwunden ist, folgt die zweite Impfung mit Impfstoff allein 0,6—1,0 ccm. Bei sämtlichen Geimpften war die lokale und allgemeine Reaktion ganz leicht. Je nach dem Grade der Gefährlichkeit empfiehlt Shiga noch größere Dosen des Impfstoffes zu geben oder dreimal mit steigender Dosis zu impfen.

Der Impfstoff nach Besredka[6a] ist eine Mischung einer Aufschwemmung einer 1 Stunde auf 60° erhitzten Pestkultur in physiolog. Kochsalzlösung mit Pestserum; dadurch werden die Pestbazillen agglutiniert und sinken zu Boden. Diese agglutinierten Bakterien werden von den Resten des ihnen noch anhaftenden Serums durch mehrfaches Auswaschen mit physiol. Kochsalzlösung befreit. Mit den so gewaschenen agglutinierten Bakterien konnte bei Tieren eine aktive Immunität von langer Dauer (bis zu $5^1/_2$ Monaten) erzielt werden, die angeblich bereits nach 48 Stunden eintrat; die Empfänglichkeit der behandelten Tiere war in der Zeit bis zum Eintritt der Immunität nicht erhöht. Die

Impfung mit diesen »Serumvaccins« rief keinerlei stürmische oder beängstigende Krankheitserscheinungen hervor und es traten im Blute der geimpften Tiere reichlich spezifische Antikörper auf. Diese Serumvaccins sind nach B. lange Zeit wirksam und haltbar.

Nach den Tierversuchen von KOLLE & OTTO giebt die kombinierte Anwendung von Serum und abgeschwächter Kultur ausgezeichnete Resultate.

4. Anwendung und Erfolge der aktiven Schutzimpfung beim Menschen.

Für die praktische Anwendung eines Impfstoffes beim Menschen kommen folgende Gesichtspunkte in Betracht: er muss absolut unschädlich, also frei von lebenden Pestbazillen sein, er darf nicht zu starke Reaktionserscheinungen hervorrufen und muss sicher wirksam sein. Die erste Bedingung wird erfüllt durch die genaue Kontrolle mittels Kultur und Tierversuches vor der Abgabe. Eine Reaktion tritt bei jedem der oben angeführten Impfstoffe auf und zwar, wie es scheint, bei dem HAFFKINEschen Impfstoff (Normaldosis 3 ccm) stärker als bei dem der deutschen Kommission (1 Agarkultur). Bei dem Impfstoff von LUSTIG & GALEOTTI (Einzeldosis 3 mg) sollen die Beschwerden verhältnismäßig gering sein, doch giebt DESSY[11] an, dass die Reaktion stärker war als bei der HAFFKINEschen Lymphe. Bei der Methode von SHIGA ist die lokale und allgemeine Reaktion infolge des Zusatzes von Immunserum angeblich ganz leicht. Der Impfstoff TERNI-BANDI soll in Mengen von 1—$1^1/_2$ ccm ohne erhebliche Reizerscheinungen vertragen werden; dass beim Menschen diese Menge zum Impfschutz genügt, schließen TERNI-BANDI daraus, dass eine zweite Impfung von keinerlei Reaktion gefolgt ist.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit der aktiven Schutzimpfung sind wir im wesentlichen auf die Statistik angewiesen. Der HAFFKINEsche Impfstoff wurde in Indien im großen Maßstabe angewendet. In den $4^1/_4$ Jahren, von Anfang 1897 bis Mai 1901 wurden von dem HAFFKINEschen Institut 2380288 Dosen abgegeben. Die von HAFFKINE u. a. veröffentlichten Resultate lauten durchweg günstig, doch sind diese Statistiken, wie namentlich BITTER[7] und die nach Indien entsandte englische Pestkommission[21b] gezeigt haben, keineswegs einwandsfrei. Namentlich wird den betreffenden Zusammenstellungen zum Vorwurf gemacht, dass beim Vergleich der Erkrankungsziffer zwischen Geimpften und Ungeimpften die sonstigen Lebensverhältnisse nicht genügend berücksichtigt sind.

Die nachfolgenden Tabellen sind größtenteils dem zusammenfassenden Bericht von BANNERMANN[3a], sowie dem Report of the Indian Plague Commission[21b] entnommen. Die Angaben über die Wirksamkeit des Serums können nicht vollständig sein, weil sie vielfach nicht in der Litteratur, sondern in Regierungsberichten u. s. w. enthalten sind, die schwer zugänglich sind.

In dem Byculla-Gefängnis zu Bombay waren vom 23.—29. Januar 1897 9 Fälle von Pest vorgekommen, von denen 5 tödlich endeten, am 30. Januar morgens kamen 6 neue Fälle, davon 3 tödliche, vor. Am Abend desselben Tages wurden von HAFFKINE bei 154 Gefangenen, die sich dazu freiwillig meldeten, Impfungen von 3 ccm vorgenommen, während 183 ungeimpft blieben. Die Geimpften blieben unter den Nichtgeimpften und lebten unter denselben äußeren Bedingungen wie diese. Der weitere Verlauf der Epidemie ist aus Tabelle I ersichtlich.

Tabelle I.

	Nichtgeimpfte		Geimpfte	
	Zahl der Fälle	Tödliche Fälle	Zahl der Fälle	Tödliche Fälle
Bis zum 30. Januar 1897	15	8	—	—
Impfung am 30. Januar 1897	—	—	—	—
Am 31. » »	2	1	1	0
» 1. Februar »	1	1	0	0
» 2. » »	1	1	0	0
» 3. » »	0	0	0	0
» 4. » »	1	1	0	0
» 5. » »	2	1	0	0
» 6. » »	5	1	1	0
» 7. » »	0	0	0	0
Vom 31. Januar bis 7. Februar	12	6	2	0

Von den 183 Nichtgeimpften erkrankten also 12 und starben 6, von den 154 unter denselben Verhältnissen lebenden Geimpften erkrankten 2, davon einer am Tage nach der Impfung, so dass also nur die am 6. Februar erfolgte Pesterkrankung als ein Misserfolg der Schutzimpfung zu betrachten ist.

In der portugiesischen Kolonie Damaun (nördlich von Bombay) wurden bei dem Ausbruch der Pest im Frühjahr 1897 Impfungen im Großen ausgeführt und zwar in 3 Serien. Das Resultat dieser Impfungen ist aus Tabelle II ersichtlich.

Tabelle II. Pestimpfungen in Damaun 1897.

	Geimpft				Ungeimpft		
	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %	Zahl	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %
1. Impfung vom 23.—26. März 1897. Resultate vom 26. März bis 23. April 1897	1017	23	6	0,58	7213	716	9,9
2. Impfung vom 17. April bis 2. Mai 1897. Resultate vom 2.—19. Mai 1897	1639	64	27	1,6	5869	674	11,5
3. Impfung vom 21.—23. Mai 1897. Resultate vom 23. bis Ende Mai 1897	2164	4	3	0,14	4643	93	2,0

Interessant ist der Verlauf der Pest in 62 Familien, von denen jede sowohl geimpfte wie ungeimpfte Mitglieder besaß. (Tabelle III.)

Tabelle III.

	Zahl	Erkrankungen		Todesfälle		
		Zahl	in %	Zahl	in %	Sterblichkeitsprozente der an Pest Erkrankten
Nichtgeimpfte	123	55	44,7	38	30,9	69
Geimpfte	255	50	19,6	20	7,8	40

Der Unterschied der Zahl der Todesfälle in diesen Familien bei den Geimpften und Nichtgeimpften beträgt 23,1%.

Von den in Nieder-Damaun lebenden 306 Parsis waren 277 geimpft und 29 nichtgeimpft. Von den 277 Geimpften erkrankten 8 und starb einer (0,36%), von den 29 Nichtgeimpften erkrankten 4 und starben 4 (13,8%). Dabei lebten Geimpfte und Nichtgeimpfte genau unter denselben Bedingungen.

In Lanowli, wo die Pest im Mai 1897 ausgebrochen war, wurde Ende Juli mit den Impfungen begonnen. Die tägliche Zahl der Geimpften und Ungeimpften wurde sorgfältig notiert, ebenso die einzelnen Pest- und Todesfälle. Die Zahl der Geimpften nahm täglich zu. Der Verlauf der Pest unter den Geimpften und Nichtgeimpften ist aus der dem Bericht von CONDON[10b] »The Bombay Plague« entnommenen Tabelle IV ersichtlich.

Tabelle IV. Pestimpfungen in Lanowli 1897.

	Ungeimpfte Bevölkerung	Zahl der Erkrankungen	Todesfälle	Geimpfte Bevölkerung	Zahl der Erkrankungen	Todesfälle
24. Juli 1897	711	4	4	45	—	—
25. » »	636	5	5	116	—	—
26. » »	621	4	3	126	—	—
27. » »	568	2	2	175	—	—
28. » »	544	3	3	197	—	—
29. » »	472	2	1	266	—	—
30. » »	460	6	4	276	—	—
31. » »	430	3	2	300	1	1
1. August »	398	8	6	328	3	1
2. » »	373	8	6	342	3	2
3. » »	341	1	1	363	1	—
4. » »	336	3	2	366	1	—
5. » »	331	1	—	368	1	—
6. » »	329	3	1	367	—	—
8. » »	323	1	—	370	—	—
9. » »	322	1	1	370	—	—
10. » »	320	1	—	371	1	—
11. » »	319	1	1	370	—	—
12. » »	318	1	—	370	1	1
13. » »	316	1	1	370	—	—
14. » »	315	1	—	370	—	—
17. » »	314	1	—	370	—	—
19. » »	313	1	1	370	1	1
20. » »	312	1	—	369	—	—
22. » »	311	6	5	369	—	—
23. » »	305	—	—	369	1	1
26. » »	305	1	1	368	—	—
3. September »	304	1	1	368	—	—
4. » »	303	1	—	368	—	—
6. » »	302	1	1	368	—	—
7. » »	301	3	3	368	—	—
13. » »	298	1	1	368	—	—
23. » »	297	1	1	368	—	—
Summe	—	78	57	—	14	7

Von den (durchschnittlich berechneten) 377 Ungeimpften erkrankten also 78 und starben 57, von den 323 Geimpften dagegen erkrankten nur 14 und starben 7; der Unterschied in der Zahl der Todesfälle beträgt also 85,7%.

In Kirkee brach die Pest in den vier Artillerie-Kantonnements aus, die leicht isoliert werden konnten, weil außerhalb der Stadt gelegen. Alle Fälle wurden in ein besonderes Hospital gebracht und alles des-

rt. Dennoch erkrankten immer von den Ungeimpften auf 6 Per-
1 und von 3 Erkrankten starben 2. Die Gesamtzahl der Bewohner
1530, davon ließen sich 671 freiwillig impfen. Unter diesen
eimpften kamen 32 Erkrankungen (4,7%) und 17 Todesfälle (2,5%)
nter den 859 Ungeimpften dagegen 143 Erkrankungen (16,6%)
'8 Todesfälle (11,4%). Die Bevölkerung lebte auch hier genau
den gleichen Bedingungen.

Umerkhadi-Gefängnis zu Bombay wurde Ende Dezember 1897
:suchszwecken nur die Hälfte der Gefangenen geimpft. Unter den
eimpften erkrankten 3, und zwar so mild, dass es zweifelhaft war,
sich überhaupt um Pest handelte, unter den 127 Ungeimpften er-
ten 10 und starben 6.

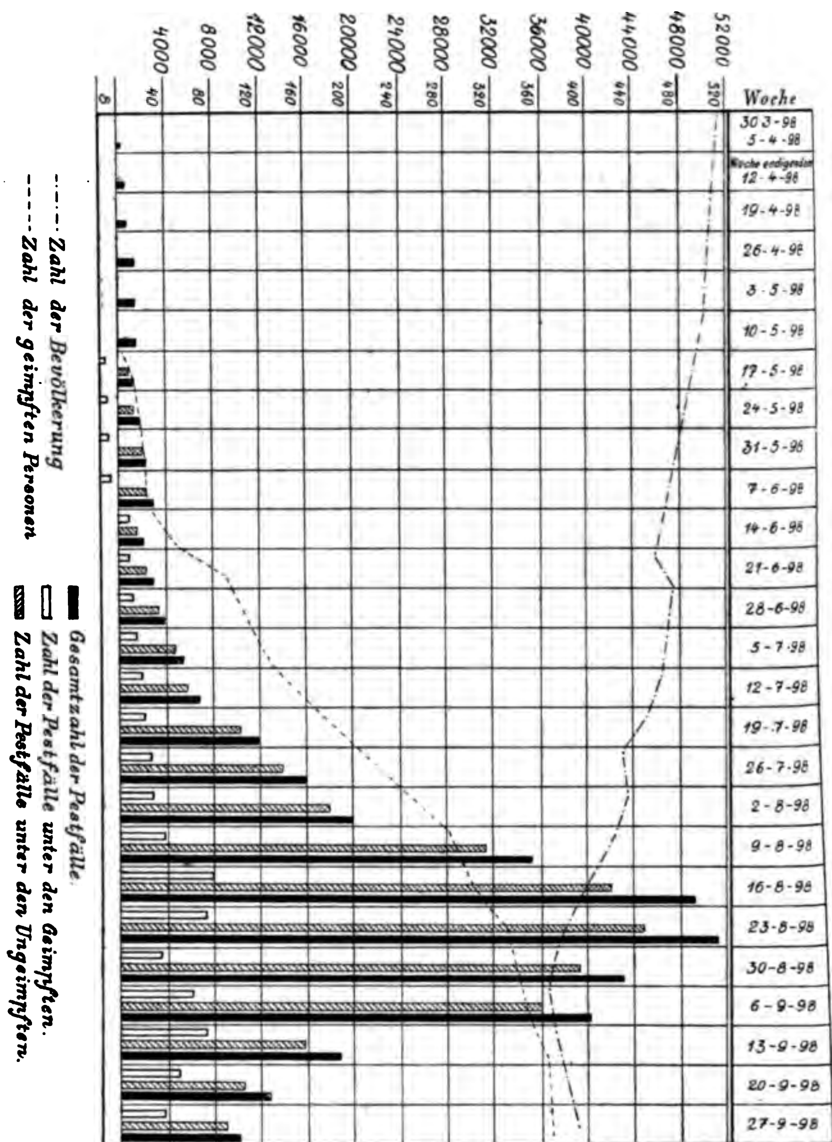
Undhera (1031 Einwohner), wo die Pest Ende Dezember 1897
ıch, wurde am 12. Februar 1898 die Impfung bei 513 Einwohnern
ührt. Diese wurden in einzelnen Häusern zur Hälfte geimpft, zur
blieben sie ungeimpft und ebenso die Hälfte Männer, die Hälfte
n und die Hälfte Kinder. Die Resultate wurden untersucht am
ril 1898. In 28 befallenen Familien waren unter 71 Geimpften
e und 3 Todesfälle, unter 64 Ungeimpften 27 Fälle und 26 Todes-
also unter den Geimpften 89,6% weniger Mortalität. Der erste
ınter den Geimpften kam 8 Tage nach der Impfung vor.

Hubli, wo die Pest 1898 ausbrach, wurden Impfungen im Großen
führt; am 11. Mai wurde damit begonnen und bis 27. September
von den etwa 48000 Einwohnern 38712 geimpft, Ende September
nur noch 603 Einwohner nicht geimpft. Vom 11. Mai bis Ende
nber kamen 2761 Todesfälle an Pest vor, davon 2482 bei den
;eimpften und 349 bei den Geimpften. Trotzdem die Zahl der
mpften vom August ab nur noch gering ist, ist die absolute Zahl
›desfälle unter diesen doch 7—8mal größer als bei den Geimpften.
'erlauf in den einzelnen Wochen ist aus der Tabelle V und der

Tabelle V. Pestimpfungen in Hubli.

	Zahl der Bevölkerung nach dem wöchentlichen Census	Zahl der Nichtgeimpften	Zahl der Geimpften	Pesttodesfälle unter den Nichtgeimpften	Pesttodesfälle unter den Geimpften
bis 14. Juni 1898	Zwischen 50000 u. 47427	44573	2854	47	1
i » 21. » »	47082	41494	5588	22	3
» 28. » »	47485	39042	8443	29	1
» 5. Juli »	46537	36020	10517	55	6
» 12. » »	46518	33255	13263	34	6
» 19. » »	45240	29716	15524	82	7
» 26. » »	43809	24112	19697	100	15
» 2. Aug. »	43707	21031	22676	140	16
;ust » 9. » »	42768	15584	27184	272	19
» 16. » »	40441	10685	29756	386	61
» 23. » »	39400	6367	33033	371	41
» 30. » »	38210	4094	34116	328	28
» 6. Septbr. »	38382	2731	35469	227	34
tbr. » 13. » »	38408	1116	37292	138	46
» 20. » »	39142	937	38205	106	35
» 27. » »	39315	603	38712	58	20

Tabelle VI. Die Pest in Hubli unter den Geimpften und Ungeimpften (nach Leumann).



vorstehenden graphischen Darstellung (dem Bericht von Leumann übei die Schutzimpfungen in Hubli[29a] entnommen) ersichtlich.

Von den (durchschnittlich berechneten) 24631 Geimpften starbei 338 (1,3 %), von den 17786 Nichtgeimpften 2348 (13,2 %), also zu Gunstei der Geimpften eine Sterblichkeitsverminderung von 89,6 %. Mit jede Woche nahm die Zahl der Nichtgeimpften ab und doch ist die absolut Zahl der Todesfälle beträchtlich höher als bei den Geimpften.

In **Broach** betrug die Einwohnerzahl am 11. März 1894 27000. Vo diesen waren

geimpft 1970 mit 6 Fällen 4 Todesfällen (0,2% Sterblichkeit)
ungeimpft 25030 » 564 » 460 » (1,8% »)

also 88,8% Besserung der Mortalität zu Gunsten der Geimpften. Die Parsi-Gemeinde hatte

Geimpfte 1080 mit 2 Fällen 1 Todesfall (0,1% Sterblichkeit)
Ungeimpfte 763 » 3 » 5 » (0,6% »)

In **Dharwar** brach die Pest im August 1898 aus. Von 21038 Einwohnern waren 3535 einmal, 2428 zweimal geimpft.

Von 3535 1mal Geimpften erkrankten 20 und starben 6
» 2428 2mal » » 8 » » 1
» 4200 Ungeimpften » 100 » » 71

In **Gadag** dauerte die Pest vom 18. November 1898 bis Ende Februar 1899.

Unter 1365 1mal Geimpften kam. 32 Erkrank. u. 14 Todesf. (43,7%) vor
» 11639 2mal » » 161 » » 69 » (42,8%) »
» 4163 Ungeimpften » 278 » »216 » (77,7%) »

mithin ein Rückgang der Sterblichkeit um 77,7%, bezw. 87,6%.

Im **Belgaum-Kantonnement** wurde die Bevölkerungszahl und Zahl der Pestfälle wöchentlich festgestellt. Die durchschnittliche Zahl jeder Woche betrug für die

Geimpften 4842 mit 78 Fällen und 10 Todesfällen (0,83% Sterblichk.)
Ungeimpften 4558 » 506 » » 346 » (7,59% »)

Bei der 49. Batterie Artillerie in Belgaum kamen unter 334 Leuten vom 31. Mai bis 7. Juli 1899 23 Fälle mit 17 Todesfällen vor. Am 5. Juni begann die Impfung und unter den 311 Geimpften trat kein Pestfall mehr auf.

Einen Vergleich der **Mortalität** zwischen den Geimpften und Nichtgeimpften giebt folgende aus 7 Pestspitälern stammende Tabelle (Report of the Indian Plague Commission [21 b]).

Tabelle VII. Todesfälle bei Geimpften und Nichtgeimpften in 7 Pestspitälern.

Krankheiten in	Ein- und zweimal geimpfte Patienten			Nichtgeimpfte Patienten			Verhältnisse der Sterblichkeit unter den Nichtgeimpften zu der unter den Geimpften
	Zugegangen	Gestorben	Mortalität der Zugegangenen in %	Zugegangen	Gestorben	Mortalität der Zugegangenen in %	
Dharware	104	30	29,0	653	404	62	2,1 : 1
Gadag	107	56	57,2	184	130	70	2,3 : 1
Bangalore Stadt	57	31	54,4	2074	1391	67	1,2 : 1
Bangalore Nordspital	87	24	27,6	853	572	67	2,8 : 1
Bangalore Südspital	41	12	29,3	727	450	62	2,1 : 1
Bangalore (Militärspital)	121	80	66,0	69	59	78	1,2 : 1
Mysore Stadt	26	9	34,0	180	92	51	1,5 : 1
Summa	543	242	44,56	4740	3098	65,36	

Demnach starben von 543 aufgenommenen Patienten, die geimpft waren, 242 = 44,56%, von 4740 nichtgeimpften 3098 = 65,36%, also eine **Mortalitätsrate** zu Gunsten der Geimpften von 20,8%. Der töd-

liche Ausgang bei den nach der Impfung Erkrankten ist also seltener, auch soll nach der Beobachtung der indischen Aerzte der ganze Krankheitsverlauf ein leichterer sein. Durch die Impfung würde also die Mortalität der Erkrankten herabgesetzt.

Die Frage, ob eine wiederholte Impfung einen gesteigerten Schutz gewährt, wurde, wahrscheinlich infolge der Anwendung verschieden starker Schutzflüssigkeiten, ganz verschieden beantwortet. Während manche Beobachter einen gesteigerten Schutz bei den mehrmals Geimpften gegenüber den nur einmal Geimpften im Verhältnis wie 1:9 berichteten, fanden andere eher eine Verminderung (siehe Tabelle VIII).

Tabelle VIII. Vergleich der Wirksamkeit der ein- und zweimaligen Impfung.

Ort der Epidemie	Zahl der Geimpften		Prozentsatz der Erkrankungen bei den		Prozentsatz der Todesfälle bei den		Prozentsatz der Sterblichkeit der Erkrankten bei den		Verhältnis der Erkrankungen unter den einmal Geimpften zu den unter derselben Zahl von zweimal Geimpften	Verhältnis der Todesfälle unter den einmal Geimpften zu den unter derselben Zahl von zweimal Geimpften
	Einmal Geimpfte	Zweimal Geimpfte	Einmal Geimpften	Zweimal Geimpften	Einmal Geimpften	Zweimal Geimpften	Einmal Geimpften	Zweimal Geimpften		
Daman	254	128	31,5	8,6	13,4	1,5	42,5	18,2	2,3 : 1	3,6:1
Gadag	2528	6868	1,3	1,5	0.5	0.7	42,5	44,2	0,9 : 1	0,9:1
Dharwar	3270	3463	1,7	0,6	0,6	0,2	33,3	28,6	1,2 : 1	2,8:1
Hubli	9514	13453	—	—	0.5	0.5	—	—	—	—
			Zahl der Zugänge		Zahl der Todesfälle					
Khoja Pesthospital	—	—	35	27	17	7	48,7	26.0	—	—
Gadag Pesthospital	—	—	32	75	15	41	47,0	59,7	—	—
Dharwar Pesthospital	—	—	157	50	53	26	34,0	52,0	—	—

Relativ genaue Zahlen ergeben Statistiken bei Truppenteilen, Bahnbeamten u. s. w., so z. B. die des Personals der »Southern Mahratta Railway« (Juni 1898)[10b] und der dortigen Spinnerei (vergl. Tabelle IX).

Tabelle IX. Schutzwirkung bei ein- und zweimaliger Impfung.

	Zweimal Geimpfte				Einmal Geimpfte				Nichtgeimpfte			
	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %	Zahl	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %
Arbeiter der Southern-Mahratta-Spinnerei	1040	nicht bekannt	22	2,11	58	nicht bekannt	8	13,79	77	nicht bekannt	20	26,66
Bahnpersonal der Southern-Mahratta-Bahn (Hubli)	990	6 (0,6%)	1	0,1	270	5 (1,8%)	1	0,1	760	35 (4,6%)	21	2,7

den Arbeitern der Spinnerei betrug also die Verminderung der Sterb-t zu Gunsten der Geimpften 89,7%, bei dem Bahnpersonal 94,1%. allgemeinen ist also der Schutz bei den mehrmals Geimpften etwas größerer als bei den nur einmal Geimpften, aber keines-constant.

ı erheblichem Einfluss auf die Schutzwirkung ist dagegen die e und die Menge des auf einmal verimpften Impfstoffes, s nachstehender Uebersicht (Tabelle X) hervorgeht.

X. Vergleich der Wirkung des stärkeren und schwächeren Impfstoffes.

	Zahl der einmal geimpften Personen	Zahl der Erkrankungen absolut	Zahl der Erkrankungen %	Zahl der Todesfälle absolut	Zahl der Todesfälle %	Von den Erkrankten starben %
Impfstoff	1017	49	4,8	15	1,5	30,6
»	87	23	26,6	4	4,6	17,4
herer Impfstoff	628	41	6,5	20	3,2	48,8
»	167	57	34,0	30	18,0	31,6
; mit voller Dosis	1924	70	3,6	22	1,1	31,4
» » »	199	60	30,0	21	10,6	35,0
» reduzierter Dosis	270	21	7,8	4	5,2	66,7
» » »	55	20	36,5	13	22,3	65,0

r Unterschied bei der Verwendung verschieden starker Impfstoffe erschieden großer Menge Flüssigkeit ist sehr deutlich.

n Wichtigkeit ist die Frage, wie bald nach der Impfung die wirkung eintritt und wie lange diese vorhält. Die indische Pest-ission musste sich mit dem Nachweis begnügen, wie bald nach ıpfung und wie lange nachher sich ein günstiger Einfluss über-bemerkbar macht. Dieser Einfluss ist aus folgenden 3 Tabellen II und XIII) ersichtlich.

Tabelle XI. Dauer der Schutzwirkung der Pestimpfung.

Zahl der Erkrankungen unter den einmal Geimpften.

age r ung		Am 1. Tage nach der Impfung		Am 2. Tage nach der Impfung		Am 3. Tage nach der Impfung		Am 4. Tage nach der Impfung		Am 5. Tage nach der Impfung		Nach dem 5. Tage nach der Impfung	
Töd-liche Fälle	Fälle	Töd-liche Fälle	Fälle	Töd-liche Fälle	Fälle	Töd-liche Fälle	Fälle	Töd-liche Fälle	Fälle	Töd-liche Fälle	Fälle	Töd-liche Fälle	
7	9	4	8	3	7	5	8	0	6	0	93	30	

ie aus Tabelle XI ersichtlich, war bei 142 einmal geimpften ıen die Krankheit aufgetreten:

ge der Impfung	am 1.	am 2.	am 3.
al mit 63,6%	9 mit 44,4%	8 mit 37,5%	7 mit 71,4% Mortalität
am 4.	am 5. Tage	nach 5 Tagen nach der Impfung	
8 mit 0	6 mit 0	93 mal mit 32,3% Mortalität.	

ach Tabelle XII trat die Krankheit auf bei 354 Personen, die ein-geimpft waren,

halb der ersten 3 Tage	später als 3 Tage nach der Impfung
bei 55 mit 62%	bei 299 mit 43,3% Mortalität.

Tabelle XII.

Ort	Erkrankungen bei den einmal geimpften Personen am Tage der Impfung und den folgenden 3 Tagen.			Erkrankungen bei den geimpften Personen später als 3 Tage nach der Impfung.		
	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit in %	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit in %
Dharwar	35	19	34,0	107	30	28,0
Karachi	6	6	100	41	19	48,5
Daman	7	5	71,5	84	31	37,0
Baroda	4	1	25,0	9	3	33,3
Belgaum	3	3	100	58	30	52,0
Summe	55	34	62,0	299	113	43,3

Zufolge Tabelle XIII trat die Krankheit auf bei 265 Personen, die trotz einmaliger Impfung erkrankten

innerhalb der 1. Woche bei 72 Pers. mit 47% — später als innerhalb der 1. Woche n. d. Impfung bei 193 Personen mit 41% Mortalität.

Tabelle XIII.

Ort	Erkrankungen am Tage der Impfung oder später, bis zum 7. Tage nachher			Erkrankungen später als 7 Tage nach der Impfung		
	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit in %	Fälle	Tödliche Fälle	Sterblichkeit in %
Undhera	2	1	50,0	6	3	50,0
Karachi	11	8	77,7	38	18	47,4
Bulsar	13	5	38,5	71	26	36,0
Billimora und Koili	6	4	66,6	33	21	63,0
Dharwar	50	16	33,0	45	11	24,5
Summe	72	34	47,0	193	79	41,0

Diese Angaben gewähren nur einen allgemeinen Anhalt für den günstigen Einfluss der Impfung, lassen aber einen zahlenmäßigen Ausdruck für den Eintritt, die Höhe und die Dauer des Schutzes nicht erkennen.

Calmette & Salimbeni[8] sprachen auf Grund von Tierversuchen die Befürchtung aus, dass die Impfung bei bereits mit Pest infizierten oder sogar erkrankten Personen schädlich wirken könne. Auf Grund der Erfahrungen in Indien zeigte aber Bannermann[3], dass dies unrichtig ist. In Dharwar erkrankten während der auf die Impfung folgenden 10 Tage (Inkubationszeit der Pest) 74 von den Geimpften; es ist also anzunehmen, dass viele schon den Keim der Pest in sich trugen, als sie geimpft wurden. Von diesen 74 genasen 47 und starben 27 = 36,5%, während die Sterblichkeit bei den Nichtgeimpften 80,8% betrug. Aus einer Reihe von Beobachtungen stellt Bannermann nebenstehende Tabelle XIV zusammen.

Nach Bannermann müsste, wenn die Ansicht von Calmette & Salimbeni richtig wäre, die Zahl der Todesfälle bei den im Inkubationsstadium der Pest Geimpften eine weit höhere sein, sie ist aber niedriger als bei den Nichtgeimpften. Die Impfung während der Inkubationszeit wäre also nicht schädlich, sondern würde im Gegenteil die Aussicht auf Heilung bessern. Doch geht aus der Statistik hervor, dass die Zahl

der Todesfälle bei den 1—3 Tage vor dem Ausbruch der Krankheitserscheinungen Geimpften eine höhere ist.

Nach diesen Statistiken ist also dem HAFFKINEschen Verfahren zweifellos eine deutliche Schutzwirkung zuzuerkennen, aber der Schutz ist kein absoluter, da auch nach der Impfung noch genug Pestfälle mit tödlichem Ausgange vorkommen, auch hält der Impfschutz verhältnismäßig kurze Zeit, höchstens 6 Monate an. Wie BITTER[7] in seiner kritischen Besprechung

Tabelle XIV. Pesterkrankungen unter den während der Inkubationszeit Geimpften.

	Zahl der Erkrankungen	Zahl der Todesfälle	Sterblichkeit in %
Fälle, bei denen die Pest bereits ausgebrochen war zur Zeit der Impfung oder an demselben Tag noch ausbrach	43	21	48,8
Fälle, bei denen die Pest ausbrach:			
am 1. Tage nach der Impfung	40	23	57,5
» 2. » » » »	40	22	55,0
» 3. » » » »	38	21	55,3
» 4. » » » »	27	10	37,0
» 5. » » » »	37	18	48,6
» 6. » » » »	26	10	38,5
» 7. » » » »	29	14	48,3
» 8. » » » »	24	9	37,5
» 9. » » » »	24	15	62,5
» 10. » » » »	30	9	30,0
nach dem 10. » » » »	566	230	40,6
Gesamtsumme der Pestfälle unter den Geimpften	924	402	43,5
Gesamtsumme der Pestfälle unter den Nichtgeimpften	5079	3726	73,7

der HAFFKINEschen Resultate hervorhebt, sind wir von einer idealen Schutzwirkung, wie sie z. B. bei der Pockenimpfung erreicht wird, noch weit entfernt, wenn 4—20% der Geimpften erkranken und 2—8% sterben. Auch KOLLE & OTTO[25b] sind auf Grund der früher erwähnten Tierversuche der Ansicht, dass man keine zu hohen Erwartungen an die Immunisierungskraft und den Wert der bisher empfohlenen Schutzimpfungsverfahren stellen solle. Jedenfalls wäre es unrichtig und aussichtslos, die Pest ausschließlich, wie es HAFFKINE vorgeschlagen hatte, durch Schutzimpfungen ausrotten zu wollen. Wir können die aktive Schutzimpfung nur als ein wertvolles Unterstützungsmittel betrachten, die aber die anderen Bekämpfungsmaßnahmen keineswegs entbehrlich macht. Selbst wenn es gelingt, die Impfung noch wesentlich wirksamer zu gestalten, würde sie nicht die hygienischen Maßnahmen ersetzen können. BITTER hat auf die technische Schwierigkeit einer Massenimpfung hingewiesen; um die Einwohner einer Stadt wie Bombay durchzuimpfen, würden 50 Aerzte 80 Tage zu thun haben und gegen 3000 Liter abgetöteter Kulturen gebrauchen. Es wäre ein großer Fehler, wenn man, wie es in Indien unter dem Einfluss von HAFFKINE der Fall war, auf die Anwendung sanitätspolizeilicher Maßnahmen verzichten und sich auf die Schutzimpfung be-

schränken würde. Dagegen eignet sich die Impfung besonders zum Schutz von kleineren Bevölkerungsgruppen, an Bord von Schiffen, in Kasernen, eventuell auch für Bewohner von Pesthäusern, dann zur Immunisierung von besonders exponierten Personen, Aerzten, Krankenwärtern, Laboratoriumsdienern, Personen, welche mit der Reinigung und Desinfektion von Pesthäusern zu thun haben. Hier kann die Impfung von größtem Nutzen werden; zu einer obligatorischen Anwendung (etwa analog der Schutzpockenimpfung) ist sie aber durchaus ungeeignet.

Auch die indische Pestkommission[21b], welche äußerst genau die HAFFKINEschen Resultate nachprüfte, kommt zu dem Resultat, dass die Erfolge keineswegs so vollkommen günstige sind wie sie von HAFFKINE u. a. dargestellt werden. Insbesondere weist die Kommission auf die Unsicherheit der statistischen Angaben hin, die durch die Verhältnisse bedingt ist. So konnte die zum Vergleich herangezogene Zahl der Nichtgeimpften oft nur geschätzt werden, ferner wurden zahlreiche Erkrankungsfälle verheimlicht und die Geimpften konnten nicht dauernd unter Kontrolle gestellt werden. Auch bemängelt die indische Kommission, dass für die verwendete Impfflüssigkeit kein irgendwie zuverlässiger Schutzwertmesser (Standard) vorhanden war. Infolge der ungleichen Schutzkraft des verwendeten Impfstoffes tritt der Impfschutz nach verschieden langer Zeit ein, wodurch ein Vergleich sehr erschwert wird. Die meisten Statistiken gewähren nur einen allgemeinen Anhalt für den günstigen Einfluss der Impfung, lassen aber einen zahlenmäßigen Ausdruck für den Eintritt, die Höhe und die Dauer des Schutzes nicht erkennen. Im Jahre 1903 beabsichtigte die indische Regierung einen größeren Versuch zu unternehmen, indem die Bevölkerung einer Provinz (etwa 6 Millionen Menschen) mit HAFFKINEschem Impfstoff immunisiert werden sollte. Der Versuch wurde aber aufgegeben, weil sich bei der Impfung von einigen Hundert Menschen 18 Todesfälle an Tetanus ereigneten.

Die indische Pestkommission[21b] kommt auf Grund ihrer eingehenden Forschungen zu folgendem zusammenfassenden Ergebnis über die HAFFKINEsche Impfung.

1. Die Impfung vermindert zwar merklich das Auftreten von Pestfällen bei der geimpften Bevölkerung, aber der Schutz gegen Erkrankungen ist kein absoluter. Einerseits sind Personen erkrankt, die innerhalb der zwei Jahre vor dem Anfall 4mal geimpft waren, andererseits erkrankten bis zu 8% einer geimpften Bevölkerung (Bulsar) an Pest. Verschiedene Verhältnisse haben es unmöglich gemacht, für den Schutz, den die Impfung gegen einen Pestanfall gewährt, einen zahlenmäßigen Ausdruck zu finden.

2. Die Impfung vermindert die Mortalitätsrate unter der geimpften Bevölkerung und zwar nicht nur, weil die Krankheitsfrequenz verringert wird, sondern auch, weil die Heftigkeit der Fälle durch die Impfung geringer wird. Doch kann für den Betrag, um den die Mortalitätrate verringert wird, eine bestimmte Zahl nicht angegeben werden.

3. Der Schutz, den die Impfung innerhalb der ersten Tage nach der Impfung gewährt, scheint nicht groß zu sein.

4. Dagegen hält dieser Schutz sicher eine erhebliche Zahl von Wochen, vielleicht sogar eine Anzahl von Monaten an.

5. Die verschiedene Stärke des Impfstoffes hat offenbar einen großen Einfluss auf die Erfolge der Schutzimpfung. Wahrscheinlich giebt eine

bestimmte Menge Schutzflüssigkeit den höchsten Grad von Schutzwirkung; ist es möglich, diese Menge mit einem Male einzuimpfen und erweist sich der dadurch gewonnene Schutz dauernd, so kann von der Wiederimpfung mit Vorteil Abstand genommen werden. Die besten Impfresultate werden aber erst erzielt werden, wenn eine genaue Methode der Wertbemessung (Standardisation) der Schutzflüssigkeit ausgearbeitet ist.

Schutzimpfungen mit dem Impfstoff der deutschen Kommission sind bis jetzt noch nicht in größerem Maßstabe ausgeführt worden, so dass ein Urteil über die Wirksamkeit dieses Impfstoffes im Vergleiche zu dem von Haffkine nicht möglich ist.

Dessy[11] impfte bei der Pestepidemie in S. Nicola (La Plata) 600 Personen mit dem Lustigschen und 200 mit dem Haffkineschen Impfstoff und zwar durchweg Arbeiter oder Beamte des Zollhauses und des Hafens, wo die Pest einen besonders schweren Charakter angenommen hatte. Keiner der Geimpften erkrankte. Nach Dessy ist der Lustigsche Impfstoff dem von Haffkine vorzuziehen, weil die Schutzwirkung größer ist, und weil er in trockenem Zustand aufbewahrt und ganz genau dosiert werden kann. Der Impfstoff von Shiga[22] wurde bei der Epidemie in Kobe und Osaka 1899 bei 47 Personen verwendet; keine erkrankte an Pest. Der Impfstoff Terni-Bandi wurde bis jetzt nur bei der Epidemie in Brasilien 1889—1901 angewandt; nach den Mitteilungen von Havelburg[21] wurden in Rio mehrere hundert Personen geimpft, von denen keine später von Pest befallen wurde; nur eine Person erkrankte an demselben Tage, an dem sie geimpft worden war, der Verlauf war aber ein leichter. Doch lässt sich aus diesen Zahlen kein Schluss auf die Wirksamkeit der Impfung ziehen, da von den 750000 Einwohnern von Rio überhaupt nur 589 erkrankten.

II. Passive Immunisierung und Serumtherapie.

Yersin, Calmette & Borrel[50] haben zuerst gezeigt, dass das Serum von Tieren, die mit abgetöteten Kulturen immunisiert sind, die Eigenschaft erhält andere Tiere gegen eine Infektion zu schützen und sogar die schon vorhandene Infektion zur Heilung zu bringen. Kaninchen wurden durch einstündiges Erwärmen auf 58° abgetötete Pestagarkulturen intravenös oder subkutan injiziert; nach den 3—4 mal in Pausen von 15 Tagen wiederholten Impfungen schützte das Blutserum in der Dosis von 3 ccm andere Kaninchen gegen eine Impfung mit virulenten Pestkulturen. Es bilden sich bei dieser Behandlung mit abgetöteten Kulturen spezifisch bakterizide Stoffe ähnlich wie bei Cholera und Typhus.

Yersin[51] machte zuerst Versuche einer Serumgewinnung an Pferden; vom Institut Pasteur in Paris wird ein solches »Serum antipesteux« jetzt im Großen unter der Leitung von Roux hergestellt. Aehnlich ist das im Berner Impfinstitut hergestellte Serum. Lustig[34] hat ein Serum durch Vorbehandlung von Pferden mit seinem aus Pestkulturen gewonnenen Nukleoproteïn gewonnen. Das Pariser Pestserum ist jedenfalls hauptsächlich bakterizid wirkend, wenn auch Roux[41] und Yersin demselben antitoxische Eigenschaften zuschreiben. Das Serum Lustig hat nach seiner Herstellungsart gleichfalls hauptsächlich eine baktericide, vielleicht daneben eine schwache antitoxische Wirkung. Die Darstellung eines stark wirksamen rein antitoxischen Serums im Großen ist bis jetzt

noch nicht gelungen, durch die Versuche von MARKL[37] ist hierzu ein Anfang gemacht.

1. Pariser Serum.

Die Herstellung des Serums ist schwierig und nicht ungefährlich; es werden ausschließlich Pferde benutzt. Die Tiere erhalten zuerst durch Erhitzen auf 70° abgetötete, dann lebende hochvirulente Pestbazillen und endlich Toxine, d. h. Filtrate von älteren Bouillonkulturen intravenös injiziert. Nach jeder Einspritzung tritt eine ziemlich heftige Reaktion mit hohem Fieber (40—41,5° C) ein und man muss mit der neuen Einspritzung warten, bis die Tiere sich von der vorhergehenden wieder vollständig erholt haben; mit der Zeit werden die Reaktionen immer leichter und kürzer. Nach der letzten Injektion lässt man die Pferde ungefähr eine Woche ruhen. Die Dauer der Behandlung, bis ein wirksames Serum geliefert wird, erstreckt sich über viele Monate und beträgt oft 1—$1^1/_2$ Jahre. Zunächst wird von dem von den Pferden gewonnenen Serum eine kleine Menge Mäusen injiziert, um sich zu vergewissern, dass keine lebenden Pestbazillen darin enthalten sind. Zur Prüfung des Serums auf seinen Immunisierungswert werden im Institut PASTEUR Mäuse verwendet, denen abgestufte Mengen des Serums und 24 Stunden darauf eine in 2—3 Tagen sicher tödlich wirkende Dosis Pestkultur eingespritzt werden. Die niedrigste Serumdosis, bei der die Mäuse überleben, stellt den Titer des Serums dar; das zuerst vom Institut PASTEUR angegebene Serum hatte einen Titer von $^1/_{10}$—$^1/_{15}$, das neuerdings hergestellte hat einen solchen von $^1/_{50}$ und mehr. Die Heilwirkung des Serums wird dadurch bestimmt, dass die Mäuse mit einer sicher tödlichen Menge Pestbazillen geimpft werden und 16 Stunden darauf abgestufte Mengen von Serum ($^1/_2$, $^1/_4$, $^1/_{10}$ ccm) erhalten. Das jetzige Pariser Serum rettet in Mengen von $^1/_4$ ccm Mäuse vor dem Tode. Wie wir später sehen werden, sind Mäuse zu einer genauen Wertbestimmung nicht geeignet.

Das Pariser Serum kommt in Fläschchen zu 20 ccm in den Handel, ein Konservierungsmittel ist nicht zugesetzt, außerdem auch in Gläschen mit getrocknetem Serum (eine Dosis = 10 ccm flüssigen Serums entsprechend). In älteren Fläschchen bemerkt man manchmal Trübungen. Die zur Erzielung eines Impfschutzes beim Menschen vom Institut PASTEUR angegebene Menge beträgt 10 bis 20 ccm. Wie bei jeder passiven Immunisierung tritt der Schutz sofort ein, ist aber nur von kurzer Dauer. Zur therapeutischen Anwendung sind größere Mengen erforderlich; die vom Institut PASTEUR empfohlenen Dosen von 30—50 ccm sind sicher ungenügend. Die Injektion des Pestserums macht meist gar keine Beschwerden, weder lokal noch allgemein. Als Begleiterscheinungen nach der Einspritzung werden ähnlich wie beim Diphtherieserum manchmal urticariaartige Ausschläge, auch Gelenkschmerzen beobachtet. In manchen Fällen traten aber stärkere Reaktionserscheinungen, Drüsenschwellung, Fieber u. a. auf, wie sie bei Verwendung anderer Serumarten nicht beobachtet wurden. Bei der Epidemie in Glasgow beobachtete VAN ERMENGEM[12a] unter 72 mit 10 ccm Serum Geimpften 33mal solche Komplikationen, die teilweise recht ernster Natur waren. Auch die indische Pestkommission[21b] beobachtete derartige Nebenwirkungen beim Menschen. Nach KOLLE & MARTINI[21] steht diese Wirkung vielleicht mit dem Gehalt des Blutes an Pesttoxinen im Zusammenhang. Dieselbe Anschauung hat die indische Kommission[21b], welche daher verlangt, dass alle Sera,

: sie an Menschen abgegeben werden, am Tiere auf die Unschädlicht geprüft werden. Dauernde Schädigungen infolge der Serumeinitzung wurden aber niemals beobachtet.

Eine Beurteilung der Schutz- und Heilwirkung des Pariser rums ist ermöglicht einmal durch eine statistische Zusammen:llung der Erfolge beim Menschen und dann durch den experi:ntellen Tierversuch.

Schutzimpfungen hat YERSIN[51, 52] in größerem Maßstabe angestellt. n 500 Geimpften, die mitten in einem Pestland lebten, erkrankten r fünf, und zwar brach die Pest in drei Fällen am 12., 20. und . Tage nach der Serumeinspritzung aus, also zu einer Zeit, wo der auf chstens 14 Tage geschätzte passive Impfschutz schon verschwunden ır; in den beiden andern Fällen trat die Erkrankung so bald nach r Injektion auf, dass man annehmen musste, dass die Betreffenden :h bereits im Inkubationsstadium befunden hatten. Nach Mitteilung n SIMMOND kam in Cutch-Mandvi unter 400 mit Serum Geimpften in Pestfall vor; in einem Dorfe, wo die Krankheit herrschte, hatten :h zwei Drittel der männlichen Bevölkerung impfen lassen, von denen in einziger erkrankte, während unter den Nichtgeimpften zahlreiche ılle vorkamen. In diesen Statistiken ist aber über die näheren Lebensrhältnisse der Geimpften nichts erwähnt, so dass diese Zahlen nur ıen bedingten Wert haben. Gegen Pestpneumonie schützt die passive munisierung nicht; bei der Epidemie in Kobe[22] erkrankten zwei mit ccm Serum geimpfte Personen $2^1/_2$ Tage nach der Impfung an Lungenst. CALMETTE & SALIMBENI[8] machten bei der Epidemie in Oporto i 600 Personen Serumeinspritzungen von je 5 ccm; von den Geimpften :rankte ein Arzt, der sich bei einer Pestsektion verletzt hatte, mäßig ıwer, ein anderer Arzt tödlich, aber erst mehrere Wochen nach der pfung, deren Schutzdauer die Verfasser auf 8—10, höchstens 14 Tage ıätzen; alle anderen blieben frei von Pest. Aber auch diese Zahlen ıd bei der geringen Verbreitung und der Gutartigkeit der Pest in ›orto ohne Beweiskraft. Als Vorteile der passiven Immunisierung be.chtet CALMETTE[9] die Verleihung eines unmittelbar eintretenden hohen hutzes, die Schmerzlosigkeit, Unschädlichkeit und Haltbarkeit des hutzstoffes. Die Nachteile bestehen in kurzer Dauer der Schutzwirkung, m hohen Preis, der es unmöglich macht, alle 14 Tage die Bevölkerung ıes Ortes zu impfen und endlich der Schwierigkeit die Leute zu einer oft zu wiederholenden Impfung zu bewegen. Die Anwendung der rumimpfung wäre daher zu beschränken auf die Passagiere und ınnschaften infizierter Schiffe, auf die mit der Behandlung und Pflege n Pestkranken beschäftigten Personen, auf die Angestellten in Magaıen u. dergl., wo mit verdächtiger Ware umgegangen wird, endlich f die unmittelbare Umgebung der Pestkranken: überhaupt da, wo eine :hr oder minder schnell drohende Gefahr besteht und wo eine sofortige ımunisierung nötig ist. Die aktive Immunisierung ist aber der passiven Bezug auf die Stärke und auf die Dauer des Impfschutzes überlegen.

Der Nachteil der kurzen Dauer der Schutzwirkung lässt sich vielleicht rch die Kombinierung der beiden Immunisierungsarten, also durch nspritzung von abgetöteten Kulturen mit Pestserum gemischt aufheben. ie schon erwähnt, wurden von SHIGA[22] bei der Epidemie in Kobe nstige Resultate mit der kombinierten Methode erzielt. Von größter ichtigkeit ist aber vor allem die Herstellung eines gleichmäßigen :hwirksamen Serums.

Die statistischen Zusammenstellungen der **Heilerfolge** des Pariser Serums sind gleichfalls wenig beweisend, da Kontrollen mit völlig gleichartigen unbehandelten Fällen fehlen. Die ersten Versuche machte YERSIN[51] bei der in Canton und in Amoy 1896 herrschenden Pestepidemie; von 26 Behandelten, die 30—60 ccm Serum erhielten, starben 2 = 7,6%, während sonst die Mortalität 80—90% betrug. Wesentlich ungünstiger waren aber die Resultate in Indien 1897[38a]: von 141 in Bombay und Cutch-Mandvi Behandelten starben 49%, von 685 Nichtbehandelten 80%. Einzelne Fälle zeigten angeblich eine auffallende Besserung des klinischen Verlaufs. Die um dieselbe Zeit in Bombay anwesende russische Kommission[49] beobachtete eine Einwirkung des Serums auf die Mortalität (40% gegen 80%) und auf die Krankheitssymptome, namentlich auf das Fieber, die Somnolenz und die Delirien; auf die Pestpneumonie, sowie auf Mischinfektionen mit Diplo- und Streptokokken hatte das Serum keinen Einfluss. Demgegenüber sprach sich die deutsche Kommission[5] auf Grund ihrer Beobachtungen in Bombay sehr skeptisch aus. Das relativ niedrige Mortalitätsverhältnis (50%) war dadurch bedingt, dass nur frische, unkomplizierte Fälle zur Einspritzung gewählt wurden, die am ersten oder zweiten Tage in das Spital kamen und von vornherein eine nicht zu schlechte Prognose gestatteten. Vermutlich hätten die so ausgewählten Kranken auch ohne die Serumbehandlung dieselbe günstige Genesungsziffer gehabt. Der Krankheitsverlauf sowie die Art und Dauer der Rekonvaleszenz war bei den mit Serum behandelten wie bei den unbehandelten in weitesten Grenzen schwankend. Auch CLEMOW[10a] beobachtete in Indien bei 50 mit Pariser Pestserum behandelten Fällen, obwohl Dosen bis zu 60 ccm frühzeitig angewandt wurden, fast gar keinen Erfolg und bezeichnete das Serum als indifferent. SCHOTTELIUS[12] berichtet gleichfalls über wenig günstige therapeutische Erfolge in Bombay, nur bei einem schweren Fall, der sehr große Dosen Serum (6 Tage lang täglich 100 ccm subkutan) erhielt, war eine günstige Einwirkung unverkennbar.

Bei der Epidemie in Anam[52] 1898 starben von 33 mit YERSINschem Serum Behandelten 14 = 42%, dagegen die 39 Nichtbehandelten sämtlich. Im Spital zu Karachi hatte NAZARETH[38d] bei 47 mit Pariser Serum behandelten Kranken eine Mortalität von 47% gegenüber einer Gesamtmortalität von 63%. Bei der Epidemie in Kobe und Osaka[22] wurde das Pariser Serum bei 7 Pneumonie- und 5 Bubonenfällen angewandt, davon wurde nur ein Bubonenfall, der innerhalb 11 Krankheitstagen 270 ccm erhielt, gerettet.

Die indische Pestkommission[21b] hatte bei 49 mit YERSINschem Serum behandelten Kranken eine Mortalität von 63%. Im Bangalore Spital wurde ein Teil der Patienten mit Serum, ein anderer ohne Serum behandelt; von 73 mit Serum Behandelten starben 35 = 47,9%, von 54 ohne Serum Behandelten 29 = 53,7%, danach betrug der Unterschied nur 5,8%. Noch geringer war derselbe im Modi-Khana-Hospital zu Bombay. Hier starben von 28 Serumbehandelten 23 = 81%, von 28 Nichtbehandelten 24 = 85%. In Cutch-Mandvi starben von 100 Serumbehandelten 59 = 59%, von 100 Nichtbehandelten 83 = 83% (Unterschied 24%). Interessant ist ein Vergleich der Pestmortalität in dem Vishandas-Hospital zu Karachi (siehe Tabelle XV). Diese betrug vor Einführung der Serumbehandlung (vom Beginn der Epidemie bis 9. Mai 1898) 70%, mit der Einführung der Serumtherapie (9. Mai bis 6. Juni 1898) bei den mit Serum Behandelten 47%, bei den ohne Serum Be-

adelten 74%, insgesamt 63%, in der Zeit, wo das Serum wieder aus-setzt wurde (vom 6. Juni 1898 bis zu Ende der Epidemie) betrug die Sterb-hkeit 55%. Offenbar war also die günstige Mortalitätsziffer nicht nur m Serum, sondern auch dem Milderwerden der Epidemie zuzuschreiben.

belle XV. Uebersicht über die mit und ohne Serum behandelten Fälle in Karachi.

Periode or der Serumbehandlung. (Vom Beginn der Epidemie bis zum 9. Mai 1898.)				Periode der Serumbehandlung. (Vom 9. Mai bis 6. Juni 1898.)			Periode ohne Serum. (Vom 6. Juni 1898 bis zum Ende der Epidemie.)		
F.*)	T.	Sterblichkeit d. F.		F.	T.	Sterblichkeit d. F.	F.	T.	Sterblichkeit d. F.
			Gewöhnliche Behandlung	74	55	74%			
			Serumbehandlung	47	22	47%			
288	202	70%		121	77	63%	38	21	55%

Der Tag, an dem die Serumbehandlung begann, ist ohne wesent-ichen Einfluss, wie aus nachstehender Tabelle XVI (1—5) ersichtlich st, die dem Bericht der indischen Pestkommission[21b] entnommen ist.

Tabelle XVI. Erfolge der Serumbehandlung nach dem Krankheitstage, an dem die Behandlung begann.

1. Krankenhaus Bangalore. (YERSINsches Serum.)

	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	9. Tag
lle	2	8	11	7	7	9	2	1
desfälle	2	6	7	2	4	6	1	1
rblichkeit	1 : 1	1 : 1,3	1 : 1,6	1 : 3,5	1 : 1,7	1 : 1,5	1 : 2	1 : 1

2. Modi-Khana-Hospital. (YERSINsches Serum.)

	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag	7. Tag	8. Tag	9. Tag	Unbestimmt
Kontrollgruppe	10	9	2	1	2	1	1	2
Serumgruppe	11	8	5	0	2	0	1	1

	3. Tag		4. Tag		5. Tag		7. Tag u. später	
	F.	T.	F.	T.	F.	T.	F.	T.
Kontrollgruppe	1	1,1	1	1,3	1	1,2	1	3
Serumgruppe	1	1,1	1	1,3	1	1	1	1,3

3. Cutsch-Mandvi-Brahmapuri-Hospital. (YERSINsches Serum.)

	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		6. Tag od. sp.	
	F.	T.	F.	T.	F.	T.	F.	T.	F.	T.
Kontrollgruppe	19	14	41	32	21	20	15	11	3	3
Sterblichkeit dieser Gruppe	1 : 1,3		1 : 1,3		1 : 1 ungefähr		1 : 1,4		1 : 1	
Serumgruppe	27	15	47	30	17	8	8	4	1	1
Sterblichkeit dieser Gruppe	1 : 1,8		1 : 1,6		1 : 2,1		1 : 2		1 : 1	

*) F. = Fälle, T. = Todesfälle.

4. Karad. (Yersinsches Serum.)

	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag	
	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle
Zahl der Fälle und Todesfälle	2	1	17	12	5	4	3	2
Sterblichkeit der Fälle	1:2		1:1,4		1:1,2		1:1,5	

5. Karachi. (Yersinsches Serum.)

	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag	
	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle	Fälle	Todesfälle
Zahl d. F. u. Todesf.	6	1	23	9	16	5	6	4	3	2	1	1
Sterblichkeit der Fälle	1:6		1:2.5		1:3,2		1:1,5		1:1,5		1:1	

Bei den wechselnden Resultaten der Serumbehandlung wurde von den französischen Forschern empfohlen, statt der subkutanen die intravenöse Einspritzung anzuwenden. Außerdem wurde auch ein stärker wirksames Serum (Titer $^1/_{50}$) ausgegeben, das bei den Epidemieen in Oporto, Kapstadt und Neapel verwendet wurde. Calmette & Salimbeni[8] hatten mit diesem Serum in Oporto sehr günstige Resultate; von 142 Behandelten starben nur 21 = 14,78 %, während zu gleicher Zeit in der Stadt von 72 nichtbehandelten Kranken 46 = 63,72 % starben. Den Einwand, dass in der Stadt die Sterblichkeit thatsächlich niedriger gewesen sei und nur deshalb so hoch erscheine, weil die leicht verlaufenden Fälle nicht zur amtlichen Kenntnis gekommen seien, halten Calmette & Salimbeni für unbegründet. Von Bedeutung ist nach der Erfahrung dieser Forscher möglichst frühzeitige Behandlung und zwar zunächst Injektion von 20 ccm Serum in die Vene, gefolgt von zwei subkutanen Einspritzungen zu je 40 ccm; Wiederholung der letzteren innerhalb der ersten 24 Stunden. In sehr schweren Fällen wurden intravenöse und nachher subkutane Einspritzungen von je 40—80 ccm gemacht. Bei einem geretteten Fall von Pestseptikämie wurden innerhalb 6 Tagen 320 ccm eingespritzt. Die Wirkung des Serums bestand namentlich im Absinken des Fiebers und Besserung des Allgemeinzustandes. Auch drei an Lungenpest Erkrankte wurden durch intravenöse Serumeinspritzungen gerettet. Demgegenüber heben verschiedene deutsche Forscher, die die Pest in Oporto studierten Kossel & Frosch[27a], Vagedes[46], Reiche[40] hervor, dass der Charakter dieser Epidemie überhaupt ein milder war. Nach Vagedes betrug die Gesamtmortalität während der Epidemie 34,6 %, die Sterblichkeit der im Hospital Behandelten 17,4 % und die der mit Serum Behandelten 15,7 %; danach ist der Unterschied nur ein geringer. Bei der Epidemie in Alexandrien starben nach Gotschlich[15] im griechischen Hospital von 10 mit Pariser Serum behandelten Fällen 3 = 30 %, von den übrigen 12 ohne Serum behandelten 5 = 42 %. Im Regierungsspital, wo niemals Serum verwandt wurde, betrug die Gesamtmortalität gleichfalls nur 33 %. Auch bei der Epidemie in Brasilien soll nach Havelburg[21] die Serumbehandlung ohne deutlichen Erfolg gewesen sein. Lignières[30] beobachtete dagegen bei der Epidemie

in Rosario und in Buenos Aires (1899—1900) eine günstige Beeinflussung auch der schweren Fälle durch das Serum bei intravenöser Injektion von 60 ccm und 12—24 Stunden darauf von nochmals 40 ccm; diese Dosen sind bei langsamer vorsichtiger intravenöser Darreichung nicht gefährlich. Die Sterblichkeit betrug bei 39 mit Serum Behandelten 19,3 %, bei den Nichtbehandelten 50 %. Die prophylaktischen Injektionen des Serums erwiesen sich als unschädlich und als wirksam. Die Ansichten der einzelnen Beobachter über die Heilwirkung des Serums auf den klinischen Verlauf der Krankheit gehen weit auseinander; von den meisten wird kein deutlicher oder nur ein geringer Erfolg bei leichten Fällen angenommen, bei schweren wird nur eine vorübergehende Beeinflussung im Krankheitsverlaufe, namentlich kurzdauernde Temperaturherabsetzung und eine Verlängerung des Lebens um einige Tage zugegeben.

Bei diesen widersprechenden Angaben sind die experimentellen Untersuchungen an Tieren von besonderer Bedeutung. Der Wirkungswert des Serums wird im Institut Pasteur, wie erwähnt, an Mäusen bestimmt. Man spritzt den Tieren abgestufte Mengen von Serum subkutan oder intraperitoneal ein und infiziert sie 24 Stunden später an der Schwanzwurzel mittelst einer in eine verdünnte Pestkultur getauchten scharfen Hohlnadel durch Stich; die niedrigste Serumdosis stellt den Titer dar; es ist dies also eine Prüfung der Schutzwirkung. Die kurative Wirkung bestimmt man in der Weise, dass die Mäuse in derselben Weise mit Pest infiziert werden und 16 Stunden darauf Serum in absteigenden Mengen subkutan eingespritzt erhalten. Schon die deutsche Kommission[5] fand bei der Nachprüfung diese Methode unzuverlässig, eine irgendwie genaue Titrierung des Serums erwies sich als nicht möglich. Ebenso ungünstig lauten die Urteile einer Reihe anderer deutscher Forscher (R. Koch, v. Behring, R. Pfeiffer, Kolle & Martini[6]). Die Mäuse gehen fast sämtlich an Pest ein, allerdings bei höheren Serumdosen manchmal sehr spät, oft noch nach 2—3 Wochen. Einzelne Pestkeime halten sich im Körper der Tiere trotz Injektion des Serums längere Zeit lebend und es kommt dann durch diese zur tödlichen Infektion, wenn die durch das Serum verliehene Immunität im Abklingen ist.

Am besten eignen sich zur Wertbestimmung des Serums Affen und Ratten. Nach den Versuchen der deutschen Kommission[5] sind braune Affen (Makaken) durch Vorbehandlung mit mindestens 3 ccm des Pariser Serums gegen eine mehrfache tödliche Dosis geschützt; 1 ccm genügt dagegen nicht mehr. Der Serumschutz hielt aber nur kurze Zeit an, nach 4 Tagen war er noch vorhanden, nach 8 Tagen war er schon abgeschwächt und nach 12 Tagen völlig erloschen. Bei den viel empfänglicheren grauen Affen (Semnopithecus) waren selbst 10 ccm ohne jede immunisierende Wirkung. Zur Prüfung des kurativen Wertes wurden braune Affen zunächst mit einer eben noch tödlichen Dosis Pestkultur geimpft und 10 ccm Serum verschiedene Zeiten nach der Infektion gegeben. Wurde das Serum sofort nach der Infektion eingespritzt, so trat nur eine leichte Erkrankung auf; 6 und 12 Stunden nach der Infektion rettete zwar das Serum die Tiere vor dem Tode, aber es trat doch schwere Erkrankung ein; 24 Stunden nach der Infektion war die Erkrankung schon sehr schwer und 48 Stunden nach der Infektion, also zu einer Zeit, wo das Tier schon sichtlich krank war, hatte das Serum keine Wirkung mehr. Auch Wyssokowitz & Zabolotny[49] beobachteten bei Affen nur dann eine Heilwirkung, wenn

die Serumbehandlung nicht zu spät eintrat; 24 Stunden vor dem Tode war sie ohne Erfolg. Je früher die Serumeinspritzung erfolgte, um so stärker war die kurative Wirkung. Bei den hochempfänglichen grauen Affen hatten aber selbst große Serummengen, sehr frühzeitig gegeben, nicht die mindeste Heilwirkung; dieses negative Resultat ist deshalb von Bedeutung, weil ja auch der Mensch für Pest sehr empfänglich ist.

Ausgedehnte Tierversuche (über 500), namentlich an Ratten und Meerschweinchen wurden von KOLLE & MARTINI[24, 25] angestellt. Um möglichst verschiedenartige Pestformen zu erzeugen und so die beim Menschen vorhandenen Krankheitsbilder nach Möglichkeit nachzuahmen, erfolgte die Infektion auf die verschiedensten Arten: subkutan, intraperitoneal, konjunktival, kutan (Auftragung auf die rasierte Bauchhaut bei Meerschweinchen). Es wurden sowohl vollvirulente, wie weniger virulente Stämme zur Infektion benutzt, um etwaige Unterschiede in der Wirksamkeit des Serums bei Verwendung von Kulturen verschiedenen Virulenzgrades aufzufinden. Das Serum wurde vor der Infektion, gleichzeitig mit und in verschiedenen Zeiträumen nach der Infektion einverleibt, teils subkutan, teils, um eine rasche Resorption herbeizuführen, intraperitoneal. Zur Kontrolle wurde normales Pferdeserum benutzt. Wenn man die Gesamtzahl aller Versuche mit Pestserum auf der einen Seite, der Kontrollen auf der andern Seite zusammenzählt, gleichgiltig, ob virulente Kulturen zur Verwendung gelangten oder wenig virulente, und ohne Berücksichtigung, ob das Serum vor, gleichzeitig mit oder nach der Infektion gegeben wurde, so ergiebt sich folgende Uebersicht:

Am Leben blieben bei Verwendung von

Pestserum	normalem Serum	Kontrollen ohne Serum
31%	7%	0%

Mithin tritt eine entschiedene spezifische Wirksamkeit des Pestserums zu Tage. Schaltet man aber die Versuche aus, bei denen das Serum vor der Pestinfektion gegeben wurde, so blieben am Leben bei Verwendung von

Pestserum	normalem Serum	Kontrollen ohne Serum
13,1%	5,7%	0%

Noch ungünstiger wird die Heilwirkung, wenn auch die Fälle ausgeschaltet werden, wo wenig virulentes Infektionsmaterial angewandt wurde. Am Leben blieben bei Verwendung von

Pestserum	normalem Serum	Kontrollen ohne Serum
8,9%	4,5%	0%

Betrachten wir die Versuche von KOLLE & MARTINI genauer, so wurde die Schutzwirkung des Serums bei Ratten in der Weise geprüft, dass von 10 Tieren, die je 4 ccm Serum erhielten, je zwei nach 3, nach 6, 9, 12 und 20 Tagen auf die Augenbindehaut geimpft wurden. Die ersten 6 Ratten blieben gesund, die anderen 4 erkrankten an Pest und starben. Der Impfschutz betrug also nicht 12 Tage. In einer zweiten Versuchsreihe erlagen von 7 mit 2—3 ccm Serum vorbehandelten Ratten 4 der 24 Stunden darauf erfolgten konjunktivalen Infektion. Die Schutzwirkung erfolgte also nur bei etwa 50% der Tiere. Bei Versuchen von R. PFEIFFER[6] verliehen Serummengen von 1 ccm, 0,5 und 0,3 ccm sicheren Schutz gegen eine nachfolgende subkutane Infektion; die niedrigste noch wirksame Dosis betrug 0,3 ccm bei Ratten von ungefähr 120 g Gewicht.

Die **Heilwirkung** des Serums bei Ratten war sehr gering. In der ersten Versuchsreihe von KOLLE & MARTINI starben 6 subkutan infizierte Ratten, die 18 Stunden darauf je 3 ccm Serum erhielten, sämtlich, bei 3 war allerdings der Krankheitsverlauf ein protrahierter. Günstiger waren die Resultate in einer zweiten Versuchsreihe; hier starben von 52 auf die verschiedenste Weise infizierten Ratten, die 1—24 Stunden nach der Infektion Serum in Dosen von 1—4 ccm subkutan oder intraperitoneal erhielten, 32 und 20 wurden gerettet. Am besten wirkte das Serum, wenn es intraperitoneal in größerer Menge gegeben wurde, die Infektion von der Augenbindehaut oder dem Subkutangewebe aus erfolgte, und bei Verwendung von mäßig virulentem Material, wobei der Krankheitsverlauf ein langsamer ist. Je weniger virulent die Kultur war, um so deutlicher war die Heilwirkung. Bei intraperitonealer Infektion mit hochinfektiösem Material, wobei der Tod innerhalb 36—48 Stunden nach der Infektion mit Sicherheit eintritt, trat eine Heilwirkung des Serums fast niemals zu Tage, selbst dann nicht, wenn das Serum gleichzeitig mit oder nur wenige Stunden nach der Infektion gleichfalls intraperitoneal injiziert wurde. Bei schweren Infektionen, zumal wenn Anzeichen allgemeinen Ergriffenseins vorlagen, waren selbst größte Serummengen wirkungslos. Eine gewisse Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch das Serum ließ sich allerdings öfters auch bei den nicht überlebenden Tieren dadurch erkennen, dass eine Verlängerung des Lebens gegenüber den nicht behandelten Kontrolltieren um mehrere Tage zu konstatieren war. BATZAROFF[3b], sowie SKSCHIVAN[42a] beobachteten wiederholt bei solchen Tieren, bei denen durch die Serumeinspritzung eine Verlängerung des Lebens erzielt wurde, das Auftreten von »verspäteten« Pneumonieen, während die Milz wenig vergrößert war.

Bei **Meerschweinchen** hatte das Serum bei den Versuchen von KOLLE & MARTINI schwache immunisierende Wirkung. Von 16 Tieren, die vor der Infektion Serum erhielten, starben 9. Eine heilende Wirkung konnte überhaupt nicht konstatiert werden. Günstiger waren die Resultate bei kutaner Infektion mit ganz schwach virulenten Kulturen; hier wurden von 25 Tieren 12 durch das Serum gerettet. Die von manchen Seiten namentlich an Mäusen beobachtete Heilwirkung dürfte auch auf die Verwendung von solchen schwach virulenten Kulturen zurückzuführen sein.

MARTINI[38] prüfte unter KOLLES Leitung den Wirkungswert des Serums an Tieren, die mittels **Inhalation** von hochvirulentem Material an **Lungenpest** (vergl. Bd. II S. 504) erkrankt waren. Bei Mäusen, die durch Inhalation von Pestpneumoniesaft infiziert wurden, misslang die Schutzimpfung mit Pestserum vollständig; weder hohe noch niedrige noch mittlere Dosen hatten irgend welche Wirkung auf den Krankheitsverlauf, lebenserhaltend wirkte keine. Bei Meerschweinchen war die Wirkung des Serums nur eine geringe; nur Dosen von 4 ccm = $^1/_{60}$ des Körpergewichtes hatten eine schwache immunisierende Wirkung, von 5 Tieren blieben 2 am Leben, die Heilwirkung war völlig negativ. Ein ähnliches Resultat ergab sich bei Kaninchen. Bei Katzen hatte die Injektion von etwa $^1/_{100}$ des Körpergewichts an Pestserum keinerlei Wirkung. Bei Ratten genügte eine Serumdosis von 2 ccm = $^1/_{60}$ des Körpergewichts als sichere Schutzdosis; von 16 Tieren blieben 15 am Leben, wenn auch Erkrankungen nicht verhütet wurden. Die Seruminjektion wurde 1—20 Stunden vor der Injektion gemacht. Bei Verwendung von 3 ccm = $^1/_{40}$ des Körpergewichtes zeigte sich eine toxische Wirkung der Serumdosis, von

10 Ratten starben 3. Der mit $^1/_{60}$ des Gewichts erzielte Schutz blieb nur 2 Tage lang erhalten, war bei allen Tierarten nach 5 Tagen schon unsicher und nach 8 Tagen völlig erloschen. Eine Heilwirkung des Serums zu einer Zeit, wo die bereits augenfällige Erkrankung der Tiere an Lungenpest aufgetreten war, war nicht zu beobachten; wurde es 18 bis 24 Stunden nach der Infektion gegeben, so blieben die Tiere am Leben, doch konnte man bei diesen Versuchen auch nicht von einer Heilwirkung sprechen, da die ersten Krankheitserscheinungen erst 48 Stunden nach der Inhalation, gewöhnlich aber noch später sich einstellten.

Hetsch & Otto[21a] prüften die Wirkung des Pariser Serums an Ratten, die mit pesthaltigem Material gefüttert wurden. Wie aus den angestellten Kontrollversuchen hervorging, gelang es bei 86% aller Kontrollen durch Verfütterung eine tödliche Pestinfektion hervorzurufen. Das verfütterte Material bestand zum Teil in Kadavern frisch an Pest eingegangener Ratten, zum Teil in Milch, welche mit Pestbazillen reichlich infiziert war. Zur Prüfung des Schutzwertes wurde das Serum in Dosen von 2—0,0005 ccm injiziert und dann die Ratten in verschiedenen Zeitabständen (bis zu 12 Tagen) nach der Serumeinspritzung mit Pestmaterial gefüttert, um die Dauer des Serumschutzes festzustellen. Zur Prüfung der Heilwirkung wurden die Tiere zunächst mit Pestmaterial gefüttert und dann später das Serum subkutan einverleibt. Von 90 mit Serum vorbehandelten und dann gefütterten Ratten blieben 64 = 71,1% am Leben und starben 26 = 28,9%, während von 51 Kontrolltieren 43 = 84,3% eingingen. Es war also eine deutliche Schutzwirkung des Pestserums gegenüber der experimentellen Fütterungspest zu beobachten. Bei der Kadaververfütterung waren zum Schutz viel größere Serumdosen (mindestens 1 ccm) notwendig, als bei der Milchverfütterung, wo schon 0,01 ccm schützte. Die Schutzwirkung des Serums (2 ccm) hielt bei Kadaververfütterung nur bis zu 3 Tagen, bei Milchverfütterung bis zu 8 Tagen an. Die Erfolge bei dieser Infektionsart waren also günstiger als bei den vorerwähnten Versuchen von Kolle & Martini, dies hat aber nach Hetsch & Otto darin seinen Grund, dass die Infektion per os eine weniger sichere ist, als die von diesen Autoren benutzte (von den Kontrolltieren blieben 15,5% am Leben) und auch eine weniger schwere. Uebrigens zeigte auch normales Pferdeserum in großen Dosen eine gewisse Schutzwirkung. Eine Heilwirkung zeigte das Serum auch in den höchsten zulässigen Dosen nicht, sobald die Ansiedelung der Pestbazillen in den Drüsen in größerer Menge erfolgt war.

Die Tierversuche mit dem Pariser Serum ergaben demnach ungünstige Resultate. Das Serum verleiht zwar den Tieren eine gewisse passive Immunität, die aber vorübergehend ist und nicht bei allen Tieren eintritt. Hochempfängliche Tiere (graue Affen) können selbst durch große Dosen nicht immunisiert werden. Aber auch bei derselben Tierart werden nicht alle geimpften Tiere geschützt, sondern einzelne erkranken. Die zu einem wirksamen Impfschutz wirksame Serummenge ist sehr bedeutend; bei Ratten und Meerschweinchen waren große Serumdosen notwendig; so bei Ratten $^1/_{60}$ des Körpergewichtes gegenüber der Lungeninfektion (Martini[38]), $^1/_{400}$ gegenüber der subkutanen (R. Pfeiffer[6]). Wie Martini mit Recht hervorhebt, ist die seither empfohlene Dosierung des Pestserums, 10 und 20 ccm, sicher ungenügend für einen Schutz gegen die Pestinfektion, besonders gegen die von den Lungen aus. Nach den Versuchen dieses Autors wäre für eine Schutzimpfung gegen Lungenpest

inen Menschen von 60 kg Körpergewicht 1000 ccm Pestserum nötig; den Versuchen von R. PFEIFFER würde diese Menge 150 ccm be-n. Da aber die natürliche Infektion wohl kaum jemals mit sol- Bakterienmengen erfolgt, wie die künstliche, so werden geringer en ausreichen, immerhin wird unter einer Dosis von 100 ccm kein Erfolg zu erwarten sein. Der Serumschutz ist ein sehr kurzer; .ffen war er schon nach 8 Tagen vermindert und nach 12 Tagen verschwunden; bei den Rattenversuchen war er sogar schon nach en unsicher und nach 8 Tagen erloschen. Demnach wäre die für das er Serum angenommene Dauer des Impfschutzes für Menschen, näm- l0—15 Tage, nicht zutreffend. Die Heilwirkung des Serums Tieren war sehr unsicher und gering, wenn auch ein ge- er Einfluss auf den Krankheitsverlauf nicht abgesprochen .en kann. Bei Ratten war in den Versuchen von KOLLE & INI eine Heilwirkung zu beobachten, wenn die Infektion subkutan in der Conjunctiva erfolgte und Serum in größeren Dosen injiziert e. Je weniger virulent die Kultur war, um so stärker trat die samkeit des Serums zu Tage, die sich weniger in Heilwirkung bei bereits erkrankten Geweben unter Abtötung der Bakterien durch ricide Einflüsse, als in Schutzwirkung der noch nicht infizierten Ge- äußerte. Am stärksten war die Beeinflussung des Krankheits- ufes, die sich fast stets in Lebensverlängerung äußerte, zu konsta- ı, wenn das Serum gleichzeitig mit oder kurze Zeit nach der tion, also während der Inkubationszeit einverleibt wurde. Bei eren Infektionen aber waren selbst größte Serummengen völlig er- slos; niemals gelang es ein Tier, das ausgesprochene schwere kheitssymptome zeigte, durch das Serum am Leben zu erhalten.

er Ausfall der Serumheilversuche beim Tier stimmt also len ungünstigen Erfahrungen beim Menschen überein. Auch ist eine Beeinflussung des Krankheitsbildes nur bei leichteren Fällen onstatieren; dies entspricht der Heilwirkung des Serums im Tier- ch bei Verwendung von wenig virulenten Kulturen oder langsamerem kheitsverlauf. Bei allen schwereren Fällen versagte es vollständig; ehr großen Serumgaben war lediglich eine Lebensverlängerung um e Tage zu konstatieren, wie dies ähnlich auch bei den Tierver- en der Fall ist. Die beim Pariser Serum empfohlenen Heilserum- ı (30—50 ccm) sind jedenfalls viel zu gering. In Bombay wurden zter Zeit auch weit größere Mengen verabreicht (SCHOTTELIUS[42]). INI[38] empfiehlt auf Grund seiner Tierversuche als mindeste Schutz- bei drohender Ansteckungsgefahr 100 ccm auf einmal, subkutan rschiedenen Stellen der Bauchhaut injiziert. Wenn die Personen sich als 2 Tage in der Nähe der Pestkranken aufzuhalten haben, so am nächsten Tage eine aktive Immunisierung mit einer abgetöteten garkultur zu folgen, da die passive Immunisierung schon nach gen Tagen ihre schützende Wirkung verliert. Bei einer Lungen- pidemie ist die Verabreichung von 100 ccm (50 ccm subkutan, m intravenös) zu empfehlen, wenn die Patienten während der In- tionszeit zur Behandlung kommen, also spätestens etwa 24 Stunden dem Eindringen der Pestbazillen in den Atmungsapparat. Es elt sich hierbei vornehmlich um Personen, denen von Lungenpest- ken ins Gesicht gehustet wurde und um solche, die in nächster ebung solcher Kranker lebend, mit Prodromalerscheinungen der In- n erkranken. In allen Stadien der manifesten Lungenpest, z. B.

sobald bereits blutiger Auswurf mit Pestbazillen vorhanden ist, bietet die Behandlung mit Pestserum kaum noch Aussicht auf lebensrettenden Erfolg.

Wir können demnach sowohl auf Grund der Erfahrungen beim Menschen wie nach den Tierversuchen dem bis jetzt hergestellten Pariser Serum keine sicheren Heilwirkungen zuerkennen, wenn man ihm auch einen gewissen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nicht absprechen kann. Dagegen eignet sich dasselbe zu Schutzimpfungen in Fällen, wo eine sofortige Immunisierung notwendig ist, z. B. für Pfleger von Pestpneumonikern. Da aber der dadurch erreichte Schutz nur wenige Tage anhält, so empfiehlt sich für Personen, die längere Zeit einer Infektion ausgesetzt sind, eine aktive Immunisierung mit abgetöteten Kulturen möglichst bald nachfolgen zu lassen.

2. Serum nach Lustig.

Bei der Herstellung dieses Serums werden Pferde mit dem von Lustig aus Pestbazillen gewonnenen Nukleoproteïn behandelt; die hierzu benutzten Pestkulturen stammen nach Polverini[39b] immer direkt vom Menschen. Für die Einspritzungen werden Verdünnungen der wirksamen Substanz mit physiol. Kochsalzlösung im Verhältnis von 0,1 zu 100 gemacht. Die auf einmal injizierte Menge schwankt zwischen 400 und 1500 g, demnach die Menge der einverleibten aktiven Substanz zwischen 0,4 und 1,5 g (Schottelius[42]). In Zwischenräumen von 14 bis 21 Tagen, je nach der Reaktion der Pferde, werden 5—6 subkutane oder intravenöse Einspritzungen gemacht. Die Tiere bekommen nach jeder Injektion Fieber, ausgebreitete Oedeme, wenn zu viel oder zu konzentriert injiziert wurde, auch Nekrosen. Nach der Immunisierung wird zuerst 1 Liter und dann nach 3 Tagen 6—9 Liter Blut entzogen. Das daraus gewonnene Serum soll hauptsächlich antitoxisch wirken. Das Serum wird steril in Fläschchen von 20 g ohne Zusatz einer desinfizierenden oder konservierenden Flüssigkeit eingefüllt.

Tierversuche, die von der indischen Pestkommission[21b] mit dem Lustigschen Serum angestellt wurden, verliefen sehr ungünstig. Während bei den von Galeotti angestellten Versuchen von 11 mit Serum behandelten Tieren 6 am Leben blieben und die Kontrolltiere sämtlich starben, blieben bei einzelnen Versuchen der indischen Kommission die Kontrolltiere länger am Leben als die mit Serum behandelten. Auch die Tierversuche von Kolle & Otto[25a] verliefen sehr ungünstig; bei Mäusen und Meerschweinchen zeigte sich, abgesehen von einer geringfügigen Lebensverlängerung, kein Erfolg, bei Ratten hatte das Serum, gleichzeitig mit der Infektion injiziert, eine gewisse Wirkung. Das Serum hatte also bei Tieren verschiedener Gattung eine verschiedene Wirkung und Polverini[39b] weist daher mit Recht darauf hin, dass man aus den Resultaten beim Tier nicht ohne weiteres auf den Menschen schließen kann.

Zur passiven Immunisierung wurde bis jetzt, wie es scheint, das Lustigsche Serum wenig verwendet, dagegen in großem Maßstab als Heilmittel; es wird in Mengen von 60—80—100 ccm unter die Haut gespritzt. Nach 24 Stunden wird die Einspritzung wiederholt; zu einer vollständigen Kur hat man 150—300 ccm nötig.

In Bombay wurden namentlich in dem unter der Leitung von Choksy stehenden Arthur-Road-Hospital Heilversuche in größerem Maßstabe gemacht, über deren Resultate Choksy[10], Schottelius[42] und M. Hahn[20] berichten. Nach Choksy übt das Serum einen zweifellos günstigen Einfluss auf den Verlauf der Krankheit aus, aber im allgemeinen nur bei den leichten bis mittelschweren Pestfällen. Möglichst frühzeitige Behandlung ist ausschlaggebend für den Erfolg. Die septische Form giebt manchmal Heilerfolge, wenn sie am ersten Tage zur Behandlung kommt, dagegen ist das Serum bei allen den Pestformen, welche überall eine sehr hohe Mortalität aufweisen, wie Pestpneumonie, ohne Wirkung. Auch in den tödlich verlaufenden Fällen soll das Leben verlängert und der Zustand zeitweise gebessert werden. Ungünstige Nebenwirkungen wurden niemals beobachtet.

Um eine statistische Uebersicht über den Heilerfolg zu erhalten, wurden verschiedene Versuchsreihen angewandt, und zwar von März 1898 bis April 1899 nach der sog. »Selektionsmethode« und von Mai 1899 bis Juli 1900 nach der »Alternativmethode«. Bei der ersten Serie, wo die allerschwersten und ganz leichten Fälle ausgeschlossen, und nur schwere, aber heilungsfähige Fälle behandelt wurden, betrug die Sterblichkeit 56,4% bis 61,8%, bei den während derselben Zeit in zwei der größten Hospitäler nicht mit Serum behandelten Fällen 80,5%. Bei der Alternativmethode, wobei die Pestkranken in der Reihenfolge, wie sie zur Einlieferung kamen, alternierend mit und ohne Serum behandelt wurden, betrug die Sterblichkeit bei den 484 mit Serum Behandelten 68%, bei den 484 nicht behandelten 79,5%. Der Unterschied beträgt mithin 11,5%. Die Sterblichkeitsziffer der mit Serum Behandelten ist also immer noch eine sehr hohe. Allerdings waren die in der Hospitalpraxis von Bombay vorkommenden Fälle meist sehr schwer, da nach Choksy 50% aller Fälle in den ersten 48 Stunden starben, von den übrigen 50% heilten 20% ohnehin, so dass nur 30% der Serumbehandlung zugänglich blieben. Zieht man von den beiden Gruppen die Rekonvaleszenten und Moribunden ab, so starben von 316 mit Serum Behandelten 190 = 60%, von 299 nicht Behandelten 238 = 80%, also 20% Unterschied zu Gunsten der ersteren. In der Privatpraxis, in der die Fälle früher als in der Hospitalpraxis zur Behandlung kommen, sind die Aussichten für die Serumbehandlung viel günstiger. Bei 52 in Privatpraxis behandelten Fällen ergab sich ein Prozentsatz von 52,37% Heilungen. Die Menge des injizierten Lustigschen Serums scheint übrigens neuerdings immer mehr erhöht zu werden; nach Hahn[20] betrug im Jahre 1901 die Einzeldosis selten unter 100 ccm und die Gesamtdosis, die auf den einzelnen Kranken entfiel, schwankte zwischen 500 und 1500 ccm. Es dürfte für ein Institut schwer fallen, die für eine Massenbehandlung nötigen Serummengen herzustellen.

Die indische Pestkommission[21b] giebt eine eingehende Zusammenstellung der von Choksy mit dem Lustigschen Serum im Arthur-Road-Spital erzielten Resultate; bei der Kritik dieser Zahlen kam diese Kommission zu etwas abweichenden Resultaten, die in der Tabelle angefügt sind (Tabelle XVII).

Auch bei dem Lustigschen Serum zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in der Sterblichkeit zwischen den frühzeitig und später mit Serum Behandelten (Tabelle XVIII).

Die indische Kommission kommt auf Grund ihrer eingehenden und kritischen Beobachtungen in Indien zu dem Resul-

Tabelle XVII. Erfolge der Serumbehandlung mit Lustigs Serum im Arthur-Road-Spital (Bombay).

	Art der Behandlung	nach Choksy: Zahl der Fälle	nach Choksy: Todesfälle	nach Choksy: Sterblichkeit in Prozenten	nach Choksy: Unterschied zu Gunsten der Serumbehandlung	nach der indischen Kommission: Zahl der Fälle	nach der indischen Kommission: Todesfälle	nach der indischen Kommission: Sterblichkeit in Prozenten	nach der indischen Kommission: Unterschied der Sterblichkeit zu Gunsten der Serumbehandlung
1. Periode Vom März bis Oktober 1898 (Selektionsmethode)	Gewöhnliche Behandlung	752	595	79,1	22,7	660	520	79	16
	Serumbehandlung	257	145	56,4		349	220	63	
2. Periode Vom Februar bis April 1899 (Selektionsmethode)	Nichtbehandelte	1190	957	80,5	16,7	953	765	80	11
	Serumbehandelte	403	249	61,8		639	441	69	
3. Periode Vom Mai 1899 bis August 1900 (Alternativmethode)	Nichtbehandelte	484	385	79,5	11,5				
	Serumbehandelte	484	329	68					
Periode ohne Serum Vom 1. November 1898 bis 31. Januar 1899		273	222	81,31					

Tabelle XVIII.

Krankheitstag bei der Aufnahme	Serumpatienten: Zahl der Patienten	Serumpatienten: Gestorben	Serumpatienten: Wiedergenesen	Serumpatienten: Sterblichkeit in Prozent	Kontrollpatienten: Zahl der Patienten	Kontrollpatienten: Gestorben	Kontrollpatienten: Wiedergenesen	Kontrollpatienten: Sterblichkeit in Prozent
1. Tag	18	11	7	61,11	20	18	2	90,00
2. »	121	95	26	78,51	120	103	17	85,83
3. »	136	96	40	70,58	100	84	16	84,00
4. »	79	55	24	69,62	67	57	10	85,07
5. »	32	20	12	62,50	38	35	3	92,10
6. »	17	13	4	76,47	25	17	8	68,00
7. »	4	2	2	50,00	13	7	6	53,84
8. »	16	6	10	37,50	20	11	9	55,00
9. »	4	1	3	25,00	4	1	3	25,00
10. » und mehr	19	5	14	26,31	26	9	17	34,61
Unbekannt	34	24	10	70.58	47	40	7	85,10
Summe	480	328	152	68,33	480	382	98	79,58

tate, dass das Lustigsche Serum ebenso wie das Yersinsche zwar einen gewissen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Pest zeigt, dass aber die Erfolge keineswegs schlagend sind, so wie etwa beim Diphtherieserum. Doch sollte man weitere Versuche zur Herstellung eines wirksamen Serums nicht unterlassen, da das Serum das einzige einige Hoffnung auf Erfolg gebende Mittel für die Pestbehandlung ist.

3. Berner Serum.

Das im Berner Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten unter der Leitung von TAVEL[43] hergestellte Serum wird in ähnlicher Weise wie das Pariser Serum gewonnen. Pferden werden zunächst abgetötete Kulturen in steigenden Dosen subkutan und hierauf lebende Kulturen ebenfalls in steigenden Mengen (10—200 ccm) intravenös bis zur Erlangung einer guten Immunität injiziert. Die Wertprüfung des Serums erfolgt an Ratten; diesen wird eine sicher tödliche Kulturmenge subkutan in die Inguinalbeuge und gleichzeitig unter die Rückenhaut ein gewisses Quantum Serum eingespritzt, und zwar in bestimmter Verhältniszahl zum Körpergewicht. Bleiben die behandelten Tiere am Leben, so hat das Serum den durch die betreffende Verhältniszahl angegebenen Wert; hat man z. B. einer infizierten Ratte von 120 g Gewicht 6 ccm als Behandlungsdosis eingespritzt und sie stirbt nicht an Pest, so hat das Serum einen Wert von 1 : 20, es genügt $^1/_{20}$ des Rattengewichtes Serum, um das Tier vor einer gleichzeitig eingespritzten Kulturmenge zu schützen. Das stärkste bis jetzt hergestellte Serum hat einen Wirkungswert von 1 : 500. Der Agglutinationswert eines solchen Serums betrug 1 : 100; das Agglutinationsvermögen scheint mit der Wertigkeit des Serums zuzunehmen.

Ueber die Anwendung des Berner Serums beim Menschen im Großen ist bis jetzt noch nichts bekannt geworden. Bei den Berliner Pestfällen 1903 wurde es anscheinend mit Erfolg angewandt (KIRCHNER[21c], DÖNITZ[12a]). Der Wärter, welcher virulente Pestbazillen in seinem Auswurf hatte, erkrankte nur mit Fieber, nachdem er mehrere Seruminjektionen erhalten hatte. Unter den Schutzgeimpften kamen keine Erkrankungen vor.

KOLLE & OTTO[25a] machten eine Reihe von vergleichenden Versuchen über die Wirksamkeit des **Pariser**, des LUSTIGschen und des **Berner** Serums. Die Schutz- und Heilwirkung an Tieren (Mäusen und Ratten) wurde mit allen drei Serumarten völlig gleichmäßig in folgender Weise geprüft:

I. 24 Stunden vor der Infektion (subkutan),
II. gleichzeitig mit der Infektion (intraperitoneal),
III. 6 Stunden nach der Infektion (intraperitoneal),
IV. 18 Stunden nach der Infektion (intraperitoneal).

Das LUSTIGsche Serum zeigte sich, wie schon erwähnt, als sehr wenig wirksam. Das Pariser und Berner Serum hatte eine erhebliche Schutzwirkung, wie auch eine lebensrettende Wirkung (nach der Infektion), und zwar war das Berner Serum dem Pariser Präparat eher noch überlegen. Als eine eigentliche Heilwirkung kann man aber diese letztere Wirkung doch nicht bezeichnen, denn das Serum ließ fast stets im Stiche, wenn wahrnehmbar pestkranke Tiere der Serumbehandlung unterworfen wurden; ähnlich ist es auch beim Menschen. Auch da, wo nach der Infektion das Serum lebensrettend wirkt, liegt eigentlich nur eine Schutzwirkung vor; das baktericide Serum verhindert die Invasion der Pesterreger in die zur Zeit der Seruminjektion noch nicht infizierten Gewebe des Organismus. Bei Mischinfektionen mit Streptokokken, welche bei den Tierversuchen manchmal vorkamen, versagte das Serum vollständig; es ist nicht unmöglich, dass auch beim Menschen, wo häufig derartige Mischinfektionen beobachtet werden, der Misserfolg der Serumbehandlung darauf beruht

4. Antitoxisches Serum nach Markl.

Eingehende Versuche zur Gewinnung eines antitoxischen Serums durch Vorbehandlung von Tieren mit den in Bouillon gebildeten löslichen Giften des Pestbacillus (Bd. II S. 518) wurden von MARKL[37] ausgeführt. Durch vorsichtige Einverleibung steigender Mengen dieser Toxine trat Giftfestigkeit ein. Das Blutserum solcher Tiere wirkte antitoxisch und hatte sogar eine immunisierende Wirkung gegenüber der Infektion mit Bazillen, doch war dieselbe viel geringer als jene, die WASSERMANN bei antitoxischem Pyocyaneusserum beobachtet hatte. Der beste Zeitpunkt für die Entnahme des Blutes der immunisierten Tiere war bei Ziegen die 3.—4. Woche nach der letzten Toxineinspritzung. Dem vor der 3. Woche gewonnenen Serum haftete eine toxische Substanz an, welche die antitoxische Wirkung des Serums, falls es in größeren Mengen angewendet wird, ganz verdecken kann. Ein bei einem Pferde gewonnenes antitoxisches Serum paralysierte in Mengen von 0,1 ccm die dreifache tödliche Dosis Toxins bei Mäusen.

Weiterhin versuchte MARKL die kombinierte, antitoxisch-baktericide Immunisierung durch Vorbehandlung zuerst mit Toxinen und dann mit bei 65° C abgetöteten Agarkulturen in steigenden Mengen. Die Einverleibung der Toxine wurde von den Tieren besser ertragen, als die der abgetöteten Agarkulturen. Das Serum dieser Tiere hatte antitoxische und antiinfektiöse Wirkung, während das Serum von Tieren, die nur abgetötete Kulturen injiziert erhalten hatten, nur antiinfektiös war. Das Pariser Serum hatte keine antitoxische Wirkung, Zusatz des von MARKL hergestellten antitoxischen Serums zum Pariser Serum erhöhte die immunisierende Wirkung des letzteren. Die günstigste Zeit zur Blutentnahme der kombiniert immunisierten Ziegen war die 3.—4. Woche nach der letzten Toxininjektion und die 1. und 2. Woche nach der letzten Kultureinspritzung, da die immunisierende Kraft des Serums ziemlich rasch nach der Injektion abnimmt. Durch die Erhitzung der Pestfiltrate auf 70° C geht ihre Giftigkeit für Mäuse verloren, während sie für Ratten, Kaninchen oder Meerschweinchen erhalten bleibt. Durch Behandlung von Tieren mit solchen erhitzten Filtraten konnte gleichfalls ein antitoxisches Serum gewonnen werden, das auch für Mäuse gegenüber giftigen Filtraten wirksam war. Diesem so gewonnenen Serum haftete keine toxische Nebenwirkung an, gleichgiltig ob es früher oder später nach der letzten Injektion gewonnen wurde.

Auch KOSSEL & OVERBECK[27] konnten Ratten durch Injektion von Bouillonfiltraten, die auf 56—60° C erhitzt waren, gegen die Infektion mit Pestbazillen immunisieren.

KOLLE[25c] fand nur in alten Bouillonkulturen (8—10 Wochen bei niedrigen Temperaturen gehalten) lösliche Gifte, die offenbar durch Auslaugung und Zugrundegehen der Pestbazillen entstehen, in Filtraten junger Kulturen waren keine Giftstoffe nachweisbar. Nach KOLLE sind die Pestgiftstoffe, ähnlich wie das Toxin der Typhus- und Cholerabakterien intracelluläre, an die Bakterienzelle gebundene Toxine, Endotoxine. Gegen derartige Endotoxine lassen sich keine Antitoxine erzeugen. Das Pariser oder Berner Pestserum hatte keine größere Wirksamkeit gegenüber den durch Erhitzen auf 60° gewonnenen Pesttoxinen als normales Pferdeserum. Ferner hatte das Serum von Pferden, die monatelang mit Filtraten von 6—8tägigen Bouillonkulturen behandelt waren, keine Schutz- oder Heilwirkung und kaum eine Spur von agglutinierenden Eigen-

schaften erreicht. Auch bei Vorbehandlung der Pferde mit 8—10 Wochen alten zentrifugierten Bouillonkulturen war die Schutzkraft und die Agglutinationswirkung des Serums nur gering. Endlich zeigte weder das mit lebenden Pestbazillen hergestellte Pariser oder Berner Serum noch das mit alten zentrifugierten Bouillonkulturen gewonnene Serum irgend welche neutralisierende Effekte auf die in Filtraten alter Bouillonkulturen enthaltenen Gifte; ebensowenig hatte ein Gemisch des bakericiden Serums und des mit Giften hergestellten Serums bei vorher infizierten Ratten eine heilende Wirkung. Die bis jetzt hergestellten Sera haben also keinerlei antitoxische Wirkung weder gegen das lösliche noch gegen das intracelluläre Pesttoxin; die Versuche von MARKL hält KOLLE nicht für beweisend, da die quantitative Beziehung von Gift und Gegengift fehlt, wie dies beim Diphtheriegift und -antitoxin sich zeigt, und weil dabei zu geringe Multipla der sicher tödlichen Dosis verwendet wurden, die oft schon durch normales Pferdeserum neutralisiert werden; das normale Pferdeserum hat bei Verwendung von großen Dosen sowohl baktericide und agglutinierende wie giftparalysierende Eigenschaften.

5. Spezifische Eigenschaften des Pestserums.

Nach den Untersuchungen der deutschen Kommission, sowie von KRAUS[28], MARKL[36], KOLLE[24] besitzt das Serum gegen Pest immunisierter Tiere spezifische Körper und zwar je nach der Herstellungsart spezifisch-baktericide, agglutinierende und präzipitierende oder aber antitoxische Stoffe.

Spezifisch baktericide (bakteriolytische) Stoffe.

Nach KOLLE[24] lassen sich diese Substanzen in ganz analoger Weise wie bei dem PFEIFFERschen Choleraversuch im Peritoneum von Versuchstieren demonstrieren. Wenn man Meerschweinchen oder Ratten 1—2 ccm Pestserum subkutan und nach 24 Stunden 2—3 Oesen in physiol. Kochsalzlösung aufgeschwemmter, wenig virulenter Pestbazillen in das Peritoneum injiziert, so sieht man im hängenden Tropfen des mit Kapillaren aus der Bauchhöhle 3—4 Stunden nach der Injektion entnommenen Exsudates die Bazillen in voller Auflösung. Die Mehrzahl derselben ist gequollen, viele völlig wie zerflossen, sie haben Kugelgestalt angenommen, das Vier- bis Fünffache der normalen Größe und stellen oft kaum noch färbbare Schatten dar, die erst bei längerer Färbung als umgewandelte Pestbakterien zu Tage treten. Bei den Kontrolltieren, die mit normalem Serum behandelt werden, fehlt dieses Phänomen. Bei diesen findet man im Exsudat wohlerhaltene Pestbazillen, die sich von Stunde zu Stunde vermehren, während bei den Serumtieren das Exsudat nach 24 Stunden völlig steril werden kann. Später kann es dann auch bei diesen Tieren wieder zu einer Vermehrung der Bazillen kommen und der Tod der Tiere an Pest erfolgen; nach Erschöpfung des Körpers und Verbrauch der Bakteriolysine im Serum vermehren sich die noch nicht vernichteten Keime wieder und führen den Tod herbei; dieser tritt oft ziemlich spät, manchmal erst nach 5—7 Tagen ein. SKSCHIVAN[42a] beobachtete in solchen protrahierten Fällen Periorchitis und geschrumpftes hartes Netz bei wenig oder gar nicht vergrößerter Milz. Auch bei aktiv immunisierten Tieren, besonders bei

Ratten, die schon mehrere subkutane Injektionen lebender Pestbazillen überstanden haben, sind die bakteriolytischen Stoffe nachweisbar; bei der Injektion von wenig virulenten Pestkulturen in das Peritoneum tritt Auflösung und Abtötung ein.

Dass das Pariser Pestserum keine stärkeren antitoxischen, sondern im wesentlichen nur bactericide Eigenschaften besitzt, geht nach KOLLE[25] schon daraus hervor, dass dasselbe beim pestkranken Menschen wie beim pestkranken Tier dann, wenn deutliche Vergiftungserscheinungen, wie schweres Ergriffensein, Mattigkeit u. a. vorliegen, diese auf Vergiftung beruhenden Erscheinungen nicht zu beseitigen imstande ist. Wenn das Serum überhaupt noch wirksam ist, so wirkt es durch Vernichtung der im Blute kreisenden oder in Geweben vorhandenen Pestkeime und führt so dem Körper noch mehr Gift zu, ist also eher schädlich als nützlich.

Nach MARKL[37a] tritt unter dem Einfluss des Immunserums nach 30 Minuten reichliche Leukocytose auf und die Pestbazillen werden von den Phagocyten aufgenommen; die noch freiliegenden Bazillen sind agglutiniert und um die Leukocyten gruppiert. Eine Stunde nach der Seruminjektion waren im Peritonealexsudat der Meerschweinchen extracellulär keine Bazillen mehr nachweisbar und die vom Exsudat angelegten Strichkulturen blieben entweder steril oder lieferten nur vereinzelte Kolonieen; bei den Kontrolltieren ohne Serum kam es wohl zu leichter Leukocytose, aber die Bazillen lagen extracellulär und Stichkulturen auf Agar wuchsen üppig. Wie weitere Versuche an Ratten unter Verwendung von Peststämmen verschiedener Virulenz zeigten, werden vollvirulente Pestbazillen durch Einwirkung des Immunserums von Phagocyten aufgenommen, während avirulente Bazillen ohne Intervention der Phagocyten in der Bauchhöhle aufgelöst werden; in der Mitte zwischen diesen beiden Extremen verhalten sich Kulturen von mittlerer Virulenz. Ausschlaggebend ist der Grad der Immunität bezw. das Verhältnis zwischen dem Immunitätsgrade und der Virulenz der angewandten Kultur, oder die relative Widerstandsfähigkeit des Organismus. Ist die Widerstandsfähigkeit im gegebenen Falle groß, so kommt es vorwiegend zur Auflösung von Bazillen, ist sie gering, dann prävaliert die Phagocytose.

Agglutinine.

Im Blutserum von Pestkranken und -rekonvaleszenten sind Agglutinine nachweisbar. Diese Eigenschaft kann, wie früher (Bd. II S. 526) auseinandergesetzt ist, unter Umständen diagnostisch von Wert sein. Die agglutinierenden Substanzen sind meist nur in geringer Menge vorhanden (Verdünnungen 1 : 5 bis 1 : 10); stärker wirksames Serum ist selten. Dagegen hat das Serum von künstlich immunisierten Tieren beträchtliche agglutinierende Wirkung. Das trockene Pariser Serum agglutiniert Peststämme je nach ihrer Virulenz in der Verdünnung von 1 : 1000 bis 1 : 6000 (KOLLE). Nach KOLLE & OTTO[25a] betrug der Agglutinationswert des flüssigen Pariser Serums 0,0025, des Berner Serums 0,0025, des LUSTIGschen Serums dagegen nur 0,20. Je weniger virulent die Kultur ist, desto stärker wird sie von einem hochwertigen Serum agglutiniert. Die Agglutinationswirkung des Pestserums ist eine spezifische; nur Pestbazillen werden agglutiniert, dagegen keine anderen Bakterien, auch nicht die den Pestbazillen in Bezug auf Morphologie und Tierpathogenität so nahestehenden Bakterien aus der Gruppe

der hämorrhagischen Septikämie. Das Serum kann daher zur Identifizierung von Pestbazillen verwertet werden.

Nach einer Beobachtung der deutschen Kommission zeigte das Serum von Personen, welche drei Wochen vorher mit dem HAFFKINEschen Vaccin geimpft worden waren, keine Spur einer agglutinierenden Wirkung. ZABOLOTNY[55] fand bei solchen Geimpften ganz schwache Agglutination, weit schwächer als nach Ueberstehen einer natürlichen Infektion. Tiere, die mit abgetöteten Kulturen vorbehandelt werden, liefern nach ZABOLOTNY[55] ein viel schwächer agglutinierendes Serum als solche, bei denen lebende Kulturen verwandt wurden.

Präzipitine.

Wie R. KRAUS[28] zeigte, tritt bei Zusatz von Pestserum zu keimfreien, durch Porzellanfilter hergestellten Filtraten von Pestbouillonkulturen ein deutlicher flockiger Niederschlag ein, aber nur bei Verwendung größerer Serummengen. Nach KOLLE & MARTINI[24] erzeugt normales Serum geringen Niederschlag, ebenso andere Serumarten z. B. Schweineseuchenserum. Umgekehrt ruft das Pestserum in Filtraten von Hühnercholerabakterien nur geringe Präzipitation hervor. Die Präzipitine sind also auch spezifischer Natur, doch steht die Reaktion in Bezug auf Empfindlichkeit, Sicherheit und Eindeutigkeit weit hinter der Agglutinationsreaktion zurück und ist zu diagnostischen Zwecken nicht verwertbar.

Antitoxine.

Das von MARKL[37] durch Einverleibung von löslichen Toxinen bei Tieren gewonnene Blutserum hat diesen Giften gegenüber neutralisierende Wirkung; so paralysierte 0,1 ccm eines Pferdeserums die dreifache tödliche Giftdosis bei Mäusen, die anderen durch Vorbehandlung von Tieren mittels lebender oder abgetöteter Kulturen gewonnenen Sera besitzen keine antitoxische Wirkung. Die Bedenken von KOLLE[25c] gegen diese Versuche haben wir bereits erwähnt; insbesondere dass zu geringe Multipla der einfach tödlichen Dosen von MARKL verwendet werden, welche schon durch normales Pferdeserum neutralisiert werden.

Litteratur.

[1] ALBRECHT & GHON, Denkschrift d. math.-naturw. Klasse d. Kaiserl. Akad., Bd. 66, Wien 1898 u. 1900. — [2] Aufzeichnung über die im Kaiserl. Ges.-Amt abgehaltene wissenschaftliche Besprechung. Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1900. — [3] BANNERMANN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901. — [3a] Ders., Statistics of Inoculations with Haffkines Anti-Plague Fluid 1897—1900, Bombay 1900. — [3b] BATZAROFF, Ann. Past., 1899. — [4] BEINAROWITSCH, Arch. d. scienc. biol., St. Petersbourg, 1898, ref. Hyg. Rundsch., Bd. 10, 1900. — [5] Bericht der deutschen Pestkommission. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 16, 1899. — [6] Berichte über die Wertbestimmung des Pariser Pestserums, erstattet von R. KOCH, v. BEHRING, R. PFEIFFER, KOLLE & MARTINI. Klin. Jahrb., Bd. 9, 1902. — [6a] BESREDKA, Ann. Past., 1902. — [7] BITTER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 30, 1899. — [8] CALMETTE & SALIMBENI, Ann. Past., 1900. — [9] CALMETTE, Hyg. Rundsch., Bd. 11, 1901. — [10] CHOKSY, Transact. Bombay Med. Soc., 1900, ref. Münch. med. Woch., 1901. — [10a] CLEMOW, The Lancet, 1899. — [10b] CONDON, The Bombay Plague. Bombay 1900. — [11] DESSY, Il Morgagni, 1900, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 31, 1902. — [12] DIEUDONNÉ, Münch. med. Woch., 1898. — [12a] DÖNITZ, Berl. klin. Woch., 1903. — [12b] VAN ERMENGEM, Bull. de l'acad. de Belg., 1900. — [13] GABRITSCHEWSKY, Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, 1898. — [14] GALEOTTI & MALENCHINI, ebd., Bd. 22, 1897. — [15] GOTSCHLICH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 35, 1900. — [16] HAFFKINE, Indian med. Gaz., 1897. — [17] Ders., ibid. — [18] Ders., Lancet, 1899. — [19] HAFFKINE & LYONS, Indian med. Journ., 1898. — [19a] HAFFKINE, Summa-

rised Report of the Bombay Plague. Research Laboratory for 1896—1902, Bombay 1902. — [20] HAHN, Berl. klin. Woch., 1901. — [21] HAVELBURG, ebd. — [21a] HETSCH & OTTO, Klin. Jahrb., Bd. 11, 1903. — [21b] Indian Plague Commission, Report of the 1898—1899, vol. 5, London 1901, ref. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 25, 1903. — [21c] KIRCHNER, Deutsche med. Woch., 1903. — [22] KITASATO, TAKAKI, SHIGA & MORIYA, Bericht über die Pest in Kobe und Osaka. Tokio 1900. — [22a] KOLLE, Deutsche med. Woch., 1897. — [23] Ders., Ztschr. f. Hyg., Bd. 36, 1901. — [24] KOLLE & MARTINI, Deutsche med. Woch., 1902. — [25] Dies., s. Berichte über die Wertbestimm. u. s. w. — [25a] KOLLE & OTTO, Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, 1902. — [25b] Dies., Deutsche med. Woch., 1903 und Ztschr. f. Hyg., Bd. 45, 1903. — [25c] KOLLE, Festschr. zu R. KOCHS 60. Geburtstag. Jena, G. Fischer, 1903. — [26] KONSTANSOFF, Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901 und Ztschr. f. Hyg., Bd. 45, 1903. — [27] KOSSEL, Hyg. Rundschau, Bd. 11, 1901. — [27a] KOSSEL & FROSCH, Arbeiten aus dem Kais. Ges.-Amt, Bd. 17, 1900. — [28] KRAUS, Wiener klin. Woch., 1897. — [29] KURTH & STOEVESANDT, Berl. klin. Woch., 1901. — [29a] LEUMANN, Report on preventive inoculations against plague in Hubli. — [30] LIGNIÈRES, Ann. Past., 1901. — [31] LUSTIG & GALEOTTI, Deutsche med. Woch., 1897. — [32] Dies., Münch. med. Woch., 1897. — [33] Dies., Brit. med. Journ., 1901. — [34] LUSTIG, Sieroterapia e vaccinaz. prevent. contro la peste. Turin 1899. — [35] MARKL, Wien. med. Woch., 1900. — [36] Ders., Centralbl. f. Bakt., Bd. 29, 1901. — [37] Ders., Ztschr. f. Hyg., Bd. 37, 1901. — [37a] Ders., ebd., Bd. 42, 1903. — [38] MARTINI, Klin. Jahrb., Bd. 10, 1902. — [38a] A. MAYR, Wiener med. Blätter, 1899. — [38b] METSCHNIKOFF, Ann. Past., t. 11, 1897. — [38c] MÜLLER-POECH, Die Pest. Wien 1900. — [38d] NAZARETH, Brit. med. Journ., 1899. — [39] NETTER, La peste et son microbe. Paris 1900. — [39a] NEUBURGER, Die Vorgeschichte der antitoxischen Therapie. Stuttgart 1902. — [39b] POLVERINI, Münch. med. Wochenschrift, 1903. — [40] REICHE, ebd., 1900. — [40a] Report of the Municipal Commissioner on the plague in Bombay. Bombay 1901. — [41] ROUX, Sem. méd., Paris 1897. — [42] SCHOTTELIUS, Hyg. Rundschau, Bd. 11, 1901. — [42a] SKSCHIVAN, Centralbl. f. Bakt., Bd. 33, 1903. — [43] TAVEL, KRUMBEIN & GLÜCKSMANN, ebd., Bd. 30, 1901 u. Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, 1902. — [44] TERNI & BANDI, Deutsche med. Woch., 1900. — [45] TIDSWELL, Journ. of the Sanit. Instit. London 1901, ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 30, 1901. — [46] VAGEDES, Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 17, 1900. — [47] WERNICKE, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, 1898. — [48] WLADIMIROFF, ref. ebd., Bd. 22, 1897. — [49] WYSSOKOWITZ & ZABOLOTNY, Ann. Pasteur, t. 11, 1897. — [50] YERSIN, CALMETTE & BORREL, ibid., t. 9, 1895. — [51] YERSIN, ibid., t. 11, 1897. — [52] Ders., ibid., t. 13, 1899. — [53] ZABOLOTNY, Deutsche med. Woch., 1897. — [54] Ders., Ann. Past., t. 13, 1899. — [55] Ders., Arch. d. scienc. biol. de St. Petersbourg, 1901.

XX.

mmunität und Schutzimpfungen bei Geflügelcholera.

Von

Prof. Dr. Th. Kitt

in München.

Pasteurs Entdeckung.
Immunisierung mit abgeschwächten Bakterien.

Im Jahre 1880 (20. Febr.) veröffentlichte PASTEUR eine Reihe von obachtungen, welche lehrten, dass durch Einimpfung von abgeschwächten Bouillonkulturen des Bacterium avisepticum Hühner gegen für gewöhnlich tödliche Geflügelcholera geschützt werden können, s solche Immunität aber nicht jedesmal nach der ersten Impfung sich ebe, sondern es einer zwei- oder mehrmaligen Impfung zur Erzielung fekter Unempfänglichkeit bedürfe. Diese Entdeckung PASTEURS war nso interessant wie von größter Tragweite; sie eröffnete einen ganz n Einblick in das Wesen der Immunisierung, indem sie zeigte, dass ente Mikroben ihre Pathogenität verlieren können, dass eine milde hseuchung ihren Grund in der schwächeren Wirkung solch mitier Infektionserreger haben kann und dass es verschiedene Grade mmunität giebt.

ie an der Geflügelcholera begonnenen Studien PASTEURS stellten in ht, dass auch gegen andere septikämische Infektionskrankheiten hnliche Immunisierung sich vielleicht ausführen lasse und in der ruierte der geniale französische Gelehrte in rascher Folge Me- zur Abschwächung diverser Krankheitserreger und zu Schutzgen, durch welche für die Bekämpfung von Tierseuchen ganz 'ege gebahnt wurden.

Abschwächung der Geflügelcholerabakterien war, wie PASTEUR zweiten Mitteilung (26. Okt. 1880) kundgab, auf die Art erorden, dass Bouillonkulturen des Bac. avisepticus, die unter fropf bei Luftzutritt im Dunkeln 3, 4, 5, 6—10 Monate eblieben waren, bei Verimpfung auf Hühner nicht mehr alle eten, sondern teilweise nur lokale Veränderungen erzeugten. ıren, welche luftdicht verschlossen aufbewahrt wurden, noch Monaten ihre Virulenz beibehalten hatten, folgerte PASTEUR, ıbschwächende Faktor in dem Sauerstoff der Luft zu suchen bschwächung hatte sich also von selbst, ohne künstlichen Einen.

Die Abschwächung trat nicht mit Sicherheit und Gleichmäßigkeit in allen der Luft ausgesetzten Kulturgläsern ein, sondern einzelne Kulturen können auch ohne hermetischen Verschluss virulent bleiben, was PASTEUR damit erklärte, dass hier ein Teil der Bakterien einen Bodensatz bildet, welcher durch eine darüber befindliche Flüssigkeits- und Bakterienschicht dem Kontakt mit Luft entzogen ist*).

Bald nach den Veröffentlichungen PASTEURS teilte TOUSSAINT (1880/81) in einer kurzen Notiz mit, dass er bei Verimpfung faulen Rinderblutes auf Hühner, Tauben, Kaninchen eine der Geflügelcholera ganz gleichartige tödliche Septikämie, bedingt durch ähnliche Bakterien, zu erzeugen vermochte; diese Bakterien erlangten bei Weiterimpfung auf Kaninchen eine derartige Abschwächung, dass bei Rückimpfung auf Hühner diese nur mehr lokal erkrankten und alsdann ebenfalls gegen veritable Hühnercholera geschützt waren, er erzielte also Abschwächung durch Kaninchen-Passage.

Nach wie viel Generationen der Passage solche Abschwächung eintritt und ob nicht durch ungleiche Dosierung oder Resistenz einzelner Versuchshühner die Sache sich erklärt, bedarf neuer Nachprüfung. KATZ fand nach 20 Generationen der Passage durch Kaninchen das Virus noch in gleicher Weise tödlich für Hühner und Tauben, ebenso tötete bei meinen Versuchen das mehrmals durch Kaninchen geschickte Virus die Hühner in 1—2 Tagen (Lanzettimpfung mit einem Bluttropfen).

Die PASTEURsche Schutzimpfung gegen Hühnercholera wurde, soweit die Litteratur darüber Auskunft giebt, nur in geringem Umfange in der Praxis in Versuch genommen. Der Impfstoff war aus dem Institute des Entdeckers erhältlich, er wurde in zwei Sorten, einem I. und II. Vaccin c. l. choléra des poules abgegeben, und war in der Art anzuwenden, dass die Hühner zuerst mit premier vaccin an einem Flügel, dann 12—14 Tage später mit deuxième vaccin am andern (immer an dem äußersten Ende des Flügels) eine subkutane Injektion von ca. $^1/_{10}$ ccm der flüssigen Kultur appliziert erhielten.

In zwei Versuchsreihen habe ich diese Schutzimpfung probiert und dabei folgenden Verlauf gesehen (1886/87). Der Impfstoff beider Sorten zeigte keine bemerkenswerten Unterschiede der Virulenz; beide Sorten waren so abgeschwächt, dass sie bei Impfung an der Flügelspitze die Mehrzahl der Hühner und Enten nur vorübergehend unter lokalen Erscheinungen einer demarkierenden Entzündung und Verschorfung der Haut krank machten. Tauben, Kaninchen und kleine Vögel wurden von derselben Dosis prompt getötet (sie starben 1—2 Tage nach der Impfung); auch einzelne Hühner erlagen der Infektion.

Die erste und die zweite Schutzimpfung verursachten die gleiche starke örtliche Reaktion, bestehend in beträchtlicher Schwellung der Impfregion und trübweißgelber Verfärbung der Haut und Muskeln daselbst; diese Hautpartie vertrocknete dann zu einem schmutzigbraunen 1—5 cm langen Schorf, der nach ein paar Wochen unter Granulation und Vernarbung des darunterliegenden Gewebes sich ablöste. (Einzelheiten s. Deutsche Zeitschr. f. Tierm. XIII.)

---

*) Anfänglich wurden gegen diese Theorie Einwände vorgebracht (LÖFFLER, RIVOLTA, DELPRATO), da auch an Verunreinigung der Bouillonkulturen gedacht werden konnte; indes ist die Thatsache spontaner Abschwächung von Reinkulturen späterhin mannigfach konstatiert und der Umstand, dass anaërob gehaltene Kulturen virulent bleiben, lässt keine andere Deutung zu.

Die abgeschwächten Bouillonkulturen bewahrten, wenn sie auf Gelatinenährboden fortlaufend umgezüchtet wurden, also in frischer Kultur, ihren mitigierten Charakter mehrere Monate fort. Im Taubenkörper erlangte das Virus aber schon nach einmaliger Passage wieder stärkere Pathogenität für Hühner. Bei der Kontrollimpfung mit Taubenblut und Lanzettstich (23 Tage nach 2. Impfung) stellte sich heraus, dass fast alle zweimal vorgeimpften Hühner noch nicht perfekt immunisiert waren; sie starben in wenigen Tagen an der Seuche, die überlebenden Hühner und Enten widerstanden auch späteren, in verschiedenen Intervallen wiederholten Impfungen und Fütterungen mit verschiedenen hochvirulenten Stämmen der Hühnercholera (ich habe 4 Jahre lang solche Hühner gehalten und nach monatlichen bis vierteljährigen Pausen schadlos nachgeimpft).

Ueber Versuche in der Praxis haben P. Cagny (1885) und Hess (1886) ein paar Mitteilungen veröffentlicht; die Resultate waren nicht besonders günstig, einerseits erkrankten die geimpften Tiere zum Teil bedenklich, andererseits fanden die Versuche unter Verhältnissen statt, bei welchen eine natürliche Ansteckung vor und während des Impftermins nicht auszuschließen war.

Die Schutzimpfung mit Kulturen ist späterhin offenbar aufgegeben worden, denn der Impfstoff gelangte im Pasteurschen Institut nicht mehr zum Verkauf.

So interessant das wissenschaftliche Factum der Möglichkeit dieser Schutzimpfung war, konnte letztere in der Praxis aus folgenden Gründen wenig Verwertung finden.

Erstens pflegt die Seuche, wenn sie in einem Geflügelhofe ausbricht, die vorhandenen Tiere so schnell hintereinander zu befallen, dass in wenigen Tagen der größte Teil derselben dahingerafft wird. Bis in solchen Fällen der Impfstoff aus einem Laboratorium bezogen und die Impfung bethätigt werden kann, ist gewöhnlich der Bestand schon deciminiert und da die Schutzimpfung ihre immunisierende Wirkung erst nach Ablauf von ein paar Wochen äußert, kann sie die Seuche schwerlich zum Erlöschen bringen, sondern wird dies durch andere Maßregeln (Schlachtung, Desinfektion, Beseitigung der Abfälle) erreicht. In einem gesunden, von der Seuche noch nicht bedrohten Geflügelbestande die Impfung vornehmen zu lassen, werden wenig Geflügelzüchter geneigt sein, da, abgesehen von den Kosten des Verfahrens, das Risiko besteht, Tiere infolge der Impfung zu verlieren, und da die Seuche durch die Impfung erst eingeschleppt werden kann. Die Impfungen müssten fort und fort an den nachgezüchteten und neu eingekauften Tieren wieder inszeniert werden, da solche sonst von den früher Geimpften angesteckt werden können (deren Exkremente und der abfallende Hautschorf Träger des Contagiums sind). Außerdem ist der Umstand, dass die geimpften Tiere abmagern und die Eiablage der Hennen eine Einbusse erleidet, mit in Betracht zu ziehen.

In einer Reihe von Experimenten, welche ich auf Anregung Hueppes mit Kulturen der Kaninchenseptikämie (Davaine, Koch, Gaffky) unternahm, zeigte sich, dass Hühner, welche mit abgeschwächten Pasteurschen Vaccins gegen Geflügelpest immunisiert waren, sich immun gegen Impfungen mit jener Kaninchenseptikämie erwiesen, während Kontrolltiere gleicher Art nach Impfungen mit dieser Septikämie unter den Erscheinungen und dem typischen Sektionsbilde der Hühnercholera erlagen.

Die Wechselwirkung bezw. Stammverwandtschaft der nach dem P thogenitätsvermögen für verschiedene Tiergattungen unterschiedlichen Ba terien der Septicaemia-haemorrhagica (pluriformis)-Gruppe wurde fern durch C. O. JENSENS Arbeiten illustriert, indem dieser Forscher mit d Bakterien einer Kälberseptikämie, welche nach Gestalt und Kultu merkmalen genannter Gruppe zugehörten, bei Hühnern eine ähnlic Lokalimpfaffektion erzielte, wie sie bei abgeschwächtem Hühnercholer virus herauskommt und diese Hühner, welche die Kälberseptikäm überstanden, waren hernach perfekt immun gegen wiederholte Impfu mit virulenter Geflügelcholera.

In verschiedener Modifikation der Abschwächung durch E wärmen (bei 124, 130 und 180° F) versuchte SALMON (1881/82), (bakterienhaltiges Blut als Schutzimpfungsstoff verwendbar werde, hat aber meist negative Resultate. Weitere Versuchsreihen SALMONS lehrte dass gelegentlich auch bei Verdünnung des Virus, bezw. Einverleibu weniger Keime Hühner nur lokale Veränderungen erlangen und durc seuchen und dass überhaupt die Empfänglichkeit der Hühner ei recht ungleiche ist, indem manche bei Impfung von 2—3 Tropfen ein für andere Tiere in dieser Dosis tödlichen Kultur resistent bleibe bezw. nur lokal erkranken und einzelne sogar bis zu 5 ccm Kultu impfung vertrugen.

Neuerdings haben LIGNIÈRES und JOSEPH (1902) zur Herstellung v Schutzimpfungsstoff die Abschwächung durch 5tägige Kultur bei 42—4 (Einsaat in flache Gläser) probiert und empfohlen.

Von FOÀ & BONOME (1889) wurden Versuche, mittelst Kultu filtraten, über deren toxische Wirkung schon PASTEUR berichtet hat Immunität zu erzielen, an Kaninchen gemacht (intravenös); sie bracht aber lediglich Verzögerung des tödlichen Ausgangs. Aehnliche v KATZ mit abgetöteten Kulturen (Erhitzung auf 60° C, Eindicku im Wasserbad) vorgenommene Experimente (Fütterung) hatten ebenfa keine für praktische Zwecke verwertbaren Ergebnisse und ist die Metho an Geflügel nicht ausprobiert worden.

Serumimpfung.

Nachdem durch BEHRING, KITASATO, EMMERICH u. a. die Aufmer samkeit auf die antitoxischen und immunisatorischen Kräfte des Blut durchseuchter Tiere gelenkt worden war, habe ich 1892 eine Reihe v Experimenten der Frage gewidmet, ob mit Blut und Fleischsaft v Hühnern, welche vorher nach der PASTEURschen Methode und dur wiederholte Kontroll- und Nachimpfungen einen hohen Grad von Imm nität erlangt hatten, andere Hühner sowie Tauben und Kaninchen imm nisiert werden könnten.

Weiterhin versuchte ich es mit Dotter und Eiweiß aus Eiern sol hochimmuner Hühner (1893/94). Das Ergebnis war teils positiv, te negativ und bei der geringen Zahl der verwendeten Versuchstiere kon ten die Gründe der Inkonstanz nicht beurteilt werden.

Als bemerkenswertes Resultat ließ sich jedoch feststellen, dass die a Eiern immuner Hühner erbrüteten Jungen keine angeborene I munität gegen Geflügelseptikämie erlangt hatten.

Elf $^1/_4$ Jahr alte Küchlein, welche von verschiedenen sicher immunisierten Hühnern stammten, starben in wenigen Tagen nach der Kontrollimpfung oder Fütterung. Der Hahn, welcher die Eier befruchtet hatte, war keiner Schutzimpfung unterzogen worden.

Nach dem damaligen Stande der Immunitätslehre schien es fraglich, ob überhaupt gegen eine reine Bakteriämie, wie sie die Hühnercholera vorstellt, eine Serumschutzimpfung gelinge.

Es hatte zwar bei dem ebenfalls als Bakteriämie einhergehenden Rotlauf der Schweine sich die Gewinnung schutzgebender Sera als außerordentlich einfache und leichte Sache ergeben, aber bei Milzbrand, Schweineseuche und anderen Septikämieen waren gleichartige Versuche fruchtlos geblieben und VOGES, welcher in sehr langer Experimentierarbeit die Frage behandelte, war zu der Schlussfolgerung gekommen, dass wir auf die Erzeugung einer passiven, durch Serum übertragbaren echten Immunität hier verzichten müssten und eine spezifische Wirkung dem Serum von Tieren, welche mit den Bakterien der hämorrhagischen Septikämie immunisiert wurden, nicht zugeschrieben werden könne.

Lediglich temporäre Resistenzsteigerung, und zwar auch durch Sera nicht vorbehandelter Tiere, ließ sich erreichen z. B. mit normalem Kaninchen-, Meerschweinchen- und Pferdeserum. Bei bestimmter Versuchsanordnung erschien diese Wirkung sogar lebensrettend, während in anderen Fällen der Erfolg ungleich ausfiel.

Da bei den VOGESschen Experimenten der Beantwortung rein wissenschaftlicher Spezialfragen wie z. B. über Giftfestigkeit, über die Wirkung abgetöteter Septikämiebakterien, über die Separierung baktericider und antitoxischer Eigenschaften der Sera das Hauptaugenmerk geschenkt worden war, und die Proben vorwegs an Meerschweinchen, einem für Hühnercholera nicht besonders günstigem Versuchstiere geschahen, so schien die Fortsetzung der bezüglichen Experimente in variierter Form am Platze.

J. MAYR und ich unternahmen hiernach in gemeinschaftlicher Arbeit eine Reihe von Impfungen mit Hühnercholera an Pferden, Rindern, Ziegen, Schafen, Schweinen, um von diesen Tieren allenfalls ein gegen das Bacterium avisepticum dienliches Serum zu präparieren und probierten weiteres, ob ein Hühnercholeraserum auch gegen den Bacillus suisepticus, also gegen Schweineseuche Schutz gewähren könne (1897).

Die Ergebnisse dieser Versuche lieferten zunächst Beispiele, dass die Hühnercholerabakterien bei intravenöser Impfung auch für Pferde pathogen sein und zwar septiko-pyämische tödliche Erkrankungen dieser Tiere nach sich ziehen können, ferner dass Schafe, Ziegen, Rinder und Schweine jeweils außer lokalen Eiterungen (über welche schon PASTEUR berichtet hatte) auch schwere Allgemeinerkrankungen von solchen Impfungen davontragen und der Versuch, den Gehalt ihres Blutes an Immunstoff höher zu treiben, wegen der großen Empfindlichkeit dieser Tiere gegen intravenöse Impfung sehr schwierig ist (Eiterung an der Jugularis, vereiternde Thrombose mit ihren Folgen stören den Versuch und sind die Tiere, nachdem sie wiederholte Impfungen überstanden haben, einer später erneuten Impfung erlegen oder einem Siechtum [Lähmung der Nachhand] verfallen, welches ihre Weiterverwendung hinderte).

Immerhin erreichten wir, dass ein Kalb und ein Schwein, sowie Pferde, welche die Einverleibung von Hühnercholeravirus ausgehalten hatten, ein Serum lieferten, welches Kaninchen und Mäuse so weit immunisierte, dass diese Tiere eine Kontrollimpfung mit virulentem Blute ertrugen.

Bei einem Teil der Tiere hielt die Widerstandsfähigkeit nur kurze Zeit an, sie verzögerte nur den Krankheitsverlauf, allerdings in auffälliger Weise, aber ohne lebensrettend zu werden.

Dabei war interessant, dass das Krankheitsbild hierdurch ganz wesentliche Abänderungen erfuhr. Die sonst als akute Septikämie verlaufende Krankheit wurde in ihrer protrahierten Form zur Pyämie, verlief mit purulent fibrinöser Pleuritis, Pericarditis und Pneumonie, mit eitriger Phlegmone oder ohne makroskopische Organveränderungen als chronische zur Oligocythämie führende toxische Infektion. — Man sah, dass nicht bloß der Virulenzgrad einer Bakteriensorte für die klinisch-anatomische Gestaltung einer Infektionskrankheit maßgebend ist, sondern dass der Grad der Gewebsdisposition oder Resistenz des Tierkörpers ein und demselben Contagium gegenüber den Krankheitscharakter bestimmt.

Für eine weitere Anzahl der mit genannten Serumarten geimpften Tiere war die Wirkung des Serums in der That eine lebensrettende; gleichwohl schien es zunächst, als ob durch die Kontroll- und Nachimpfung mit lebenden Bakterien die Immunität nicht in eine aktive und dauernde überzuführen war. Nur ein paar Kaninchen zeigten sich nämlich bei der zweiten und dritten Kontrollimpfung noch widerstandsfähig, die Mehrzahl der Tiere ging bei der zweiten Kontrollimpfung prompt zu Grunde.

In ähnlicher Weise wie das Serum der präparierten größeren Tiere wirkte das Serum eines Kaninchens, welches die Kontrollimpfung wiederholt überstanden hatte.

Gewöhnliches Pferde- und Rinderserum besaß keinen immunisierenden Einfluss gegen Hühnercholera, dagegen machte gewöhnliches Hundeserum Mäuse widerstandsfähig.

Während so die Versuche an Mäusen und Kaninchen, von denen letztere als hochempfindlich für Hühnercholera gelten müssen, die Möglichkeit einer Serumtherapie nicht aussichtslos darstellten, war mit denselben Serumsorten bei Hühnern und Tauben eine nennenswerte Resistenzsteigerung vorderhand nicht zu erzielen.

Mittlerweile erschienen einige Aufsätze über Immunisierungsversuche gegen Hühnercholera von Niebel & Hoffmann, sowie Jess, in welchen jedoch Einzelheiten über Präparation des Serums nicht mitgeteilt sind. Niebel & Hoffmann (1900) bemerken, dass sie zuerst am Pferde experimentiert hätten, aber dieses Tier nicht recht geeignet fanden und daher die Versuchstiere »einer anderen Tierspecies zu entnehmen« veranlasst wurden. Die von genannten Autoren l. c. notierten Probeversuche über Schweineseucheserum von Höchst a. M. und das von Niebel präparierte Serum hatten auch Fehlresultate, so dass sie nicht eklatant genug den Wert beider Mittel demonstrieren.

Jess gab zunächst in einem Autoreferat (1900) Mitteilung, dass er 1899 ein Serum präpariert habe, welchem »antitoxische« Wirkung gegen den Bacillus gallinarum innewohnte, dass er ferner Pferde für Hühner-

choleraimpfung empfindlich fand, führt aber keine Details an. Ein Jahr später veröffentlichte derselbe Autor, wieder ohne nähere Auskunft über den Versuchsgang, dass er zusammen mit PIORKOWSKI ein Serum gegen die Hühnercholera bereitet habe, dass aber dieses Serum für sich allein nicht genügt, sondern erst wenn man gleichzeitig oder vorher noch frisches gewöhnliches Pferdeblutserum einspritze.

Dabei erörtert JESS in Anlehnung an die von EHRLICH (und WASSERMANN, d. Ref.) entwickelten Theorieen Ideen über den Grund der Unsicherheit der Serumwirkung, deren Fassung ziemlich unklar gehalten ist; z. B. es sei nicht in jedem Geflügelorganismus eine genügende Menge Komplement vorgebildet und dass deshalb trotz Einspritzung von Unmengen von Immunkörpern das Huhn an der Hühnercholera sterben werde; das Immunserum könne nichts nützen, wenn der Körper des Huhns »mit Bakterien übersät« ist, denn es bilde sich dann das Bakteriolysin und dadurch werde das Zellgift frei, ein Antitoxin gegen dieses wäre nicht vorhanden und die Tiere stürben nun an einer Bakterientoxinvergiftung (in einem anderen Satz sagt JESS dagegen, die Hühnercholerabakterien bildeten kein Gift) u. s. w.

Das von JESS-PIORKOWSKI hergestellte Serum ist, wie l. c. S. 683 angegeben, alsdann in den Handel gebracht worden. Weiterhin hat SCHREIBER an dem Institut der Serumgesellschaft in Landsberg a. d. Warthe ein Serum zur Bekämpfung der Geflügelcholera angekündigt, welches von Tieren, die gegen Schweineseuche immunisiert wurden, stammt und unter dem Namen Septicidin verkauft wird. Der betreffenden Anpreisungsschrift ist eine Reihe Gutachten beigefügt, wonach die praktischen Erfolge günstig gewesen sein sollen; nach einer von PAULI (1902) gebrachten Notiz hatte indes das Septicidin und das JESSsche Serum keinen praktischen Erfolg.

Mit beiden Fabrikaten hat WILLERDING Probeversuche an Tauben gemacht (1902) und konstatiert, dass durch die in der Gebrauchsanweisung vorgeschriebene Dosis (0,5—1 ccm) keine Schutzwirkung gegen eine am nächsten oder zweiten Tag vorgenommene Impfung mit 1 Oese vir. Kultur zu erzielen war.

Weiterhin haben BRAUN & KLETT in allgemein gehaltener vorläufiger Mitteilung (1900) angekündigt, dass sie sich mit Herstellung eines Mittels gegen die Schweineseuche und zugleich gegen die Hühnercholera beschäftigten; beide Autoren erwähnen nur, dass ihr Serumpräparat bei Impfung von 0,01—0,02 ccm Hühner gegen die tödliche Wirkung einer Applikation virulenten Materials (mittelst Lanzettstich oder mittelgroße Oese Kultur subkutan) geschützt habe, bringen aber keine Einzelheiten.

Wie schwierig die Gewinnung eines passenden Serums gegen die Geflügelseptikämie zu sein schien, geht auch daraus hervor, dass LIGNIÈRES am Schlusse seines Werkes über die hämorrhagischen Septikämieen (1900) zwar die Möglichkeit der Serumbehandlung und der Fabrikation eines polyvalenten Serums bejaht aber mit dem Zusatze »mais jusqu'ici nous sommes encore assez loin d'avoir obtenu un sérum d'une grande activité« und in einer neuen Publikation wieder die alte PASTEURsche Methode der Schutzimpfung mit abgeschwächten Kulturen empfahl.

Auch LECLAINCHE-NOCARD haben in der neuesten Auflage ihres Lehrbuches über Tierseuchen (1903) über eigene Experimente nur die Bemerkung, »LECLAINCHE obtient des résultats constants, mais incomplets,

avec le sérum de lapins fortement immunisés; les injections préventives du sérum procurent une survie de vingt-quatre heures chez la souris, d'un à huit jours chez le lapin«.

In der Fortsetzung der oben citierten Versuche habe ich namentlich an Kaninchen experimentiert (1902/3) und bin zu Resultaten gekommen, welche zeigen, dass sich bei diesen Nagern doch eine dauernde hohe Immunität und ein wirksames Serum gegen Geflügelcholera erzielen lässt; ich besitze mehrere Kaninchen, welche schon über ein Jahr (eins seit 2 Jahren) derart immun sind, dass sie die Wundimpfung mit virulentestem Blute fast reaktionslos ertragen, während nicht vorgeimpfte Kaninchen prompt in 6—12 Stunden durch gleiche Impfung mit minimalster Dosis des betr. Blutes sterben. Die Immunität wurde in der Art erreicht, dass die Kaninchen zuerst mit Immunserum von Hühnern, Pferden u. s. w. geimpft wurden (1—10 ccm) und dann ein bis drei Tage später am Ohr mit Kultur oder bakterienhaltigem Blute (nur in eine kleine Schnittwunde). Ein Teil der Kaninchen bekommt hiervon starke Phlegmone des Ohres und geht allenfalls zu Grunde; impft man nun mit dem bakterienhaltigen Safte aus einem solchen geschwollenen quer abgeschnittenen Ohr andere mit Serum vorbehandelte Kaninchen, so überstehen sie weit leichter die Infektion, als wenn man sie gleich mit virulentem Blute impfen würde. Der aus dem Ohr gestreifte Saft enthält die Bakterien sparsamer oder in bereits etwas abgeschwächtem Zustande; nicht mit Serum vorbehandelte Kaninchen gehen indes bei Impfung mit Ohrsaft ebensorasch zu Grunde wie bei Blutimpfung. Die Kaninchen, welche solche erstmalige Kontrollimpfung überstanden haben, können immer noch bei einer zweiten oder dritten, nach 1 oder 4 Wochen unternommenen Nachimpfung erliegen, besonders wenn man statt auf eine kutane Ritzwunde subkutan mit Spritze impft. Diejenigen Kaninchen aber, welche ein paar Nachimpfungen überstanden haben, halten später kräftige subkutane Injektionen (1—2 ccm eines Gemisches von Kultur und Blut) aus; sie bekommen regelmäßig davon Abszesse, die nach Spaltung langsam ausheilen (der Abszesseiter enthält wochenlang nur Hühnercholerabakterien und zwar in virulentem Zustande). Solche Kaninchen liefern ein Serum, welches in der Dosis von $^1/_2$—3 ccm Kaninchen und Mäuse gegen kutane und Hauttascheninfektion zu schützen vermag; anfangs verlieh dieses Serum Hühnern und Tauben keine Immunität, in letzter Zeit sind mir diesbezügliche Versuche aber teilweise positiv ausgefallen.

Die auf dem Wege der kutanen und subkutanen Impfung gelungene Immunisierung der Kaninchen brachte mich auf den Gedanken, dass auch hier ähnlich wie bei Diphtherieimmunisierung die Produktion der Antikörper im Unterhautzellgewebe, bezw. den Lymphdrüsen erfolge, und ich begann daher von neuem den Versuch am Pferde, mit dem Ergebnis, dass in der That durch subkutane wiederholte Impfungen ein sehr wirksames Immunserum von diesem Tiere sich erlangen ließ. Während bei subkutaner Applikation von virulentem Blut meist Abszesse (frei von gewöhnlichen Eitererregern) zu entstehen pflegen, verursacht die Verimpfung von Reinkulturen des B. avisepticus nur mehr oder weniger starke lokale Oedeme und reagiert das Pferd hierbei je nach seiner individuellen Disposition manchmal nur mit geringem Fieber. Ich besitze ein Pferd, welches nach Vorbehandlung mit Kaninchenimmunserum schon im Laufe eines Monates derart hochimmunisiert wurde, dass sein Blutserum in der Dosis von 2—5 ccm Kaninchen

Enten, Hühner und sogar Tauben gegen eine die Kontrolltiere prompt in 6—12 Stunden tötende kutane und subkutane Impfung mit virulentem Blute zu schützen vermochte.

Das Pferd hatte in 4—8tägigen Zwischenzeiten ansteigend $^1/_2$—10 ccm virulente Bouillonkulturen und Agarkulturaufschwemmungen erhalten.

Die Kontrollimpfung verursachte bei den Kaninchen nicht einmal eine Ohrschwellung, bei den Vögeln eine geringe oder stärkere örtliche Anschwellung, wie sie bei PASTEURS Vaccins entsteht. Der Schutz der Serumimpfung war bei Kaninchen, Enten und Hühnern sofort gegeben, so dass die unmittelbar hernach folgende Kontrollimpfung keinen tödlichen Ausgang brachte; bei Tauben und einzelnen Kaninchen verursachte die sofortige Kontrollimpfung gelegentlich noch tödliche Erkrankung, wenn aber die Kontrollimpfung erst einen Tag nach der Seruminjektion vorgenommen wurde, war sie unschädlich.

Es dürfte hiernach zweifellos sein, dass bei Ausbruch der Geflügelcholera eine schleunige Schutzimpfung des Bestandes mit genanntem Serum (welches sich karbolisiert oder getrocknet vorrätig halten lässt) praktisch verwendbar und nützlich ist*). Ueber die Dauer der passiven Immunität, die Notwendigkeit oder Zulässigkeit einer Nachimpfung mit lebendem Virus, welches gleich von den ersten Todesfällen als Blutmaterial bei der Hand ist, werden weitere Experimente angestellt.

Die Wirkung des Serums allein tritt besonders gegenüber Fütterungsinfektion, also dem natürlichen Modus der Uebertragung hervor. Daher dürfte ebenso eine in wertvollen Kaninchenzuchten ausgebrochene Kaninchenseptikämie, wofern sie durch das Hühnercholeravirus bedingt ist, mittelst Serum zu kupieren sein (auch gegenüber der Uebertragung durch die Stiche der Kaninchenflöhe, die allem Anschein nach die Rolle von Zwischenträgern spielen).

Vererbung der Immunität.

Eine Reihe von Versuchen habe ich der Frage gewidmet, ob die von künstlich immunisierten Häsinnen geborenen Jungen ebenfalls Immunität ererbt haben.

Bei den ersten Proben erwiesen sich die 4—6 Wochen alten und so lange gesäugten Jungen nicht gegen die kutane Wundinfektion, wohl aber gegen Fütterungsinfektion resistent (das Kontrollkaninchen erlag derselben). Von solchen Kaninchenmüttern, welche erst 2 bis 4mal nachgeimpft und mittelmäßig immun waren, geborene Junge starben bei Wundinfektion teils schon am nächsten Tage, teils erst nach mehrtägigem Kranksein, nur einzelne blieben am Leben.

Von der ältesten Immunhäsin, welche seit $1^3/_4$ Jahren (seit 25. Januar 1902) sehr häufig, fast jeden Monat (mit Ausnahme der zwei letzten) nachgeimpft worden war, am 26. September 1903 geborene fünf Junge blieben ganz gesund, als sie am 11. Oktober 1903 mittelst zweier Schnittwunden und virulentem Blute am Ohre geimpft wurden (Kontrollkaninchen mit einer Schnittwunde bedacht starb nach 12 Stunden). Ob in diesem Falle perfekter angeborener Immunität die Vererbung durch Säugung allein oder durch Vermittelung der Placentar-

*) Als bequeme Applikationsstelle bei Vögeln ist, wie von JESS empfohlen, die lockere Hautregion des Halses zwischen den Schultern im Uebergang zum Rücken zu wählen.

ernährung bezw. Uterinmilch zustande kam, ließ sich nicht entscheiden (das Vatertier dieses Wurfes war nicht immunisiert); Milch lässt sich schwer in zu Impfungen genügender Quantität den Häsinnen entnehmen und beim Versuche, die Jungen auszutauschen, nahmen die Häsinnen fremde Junge nicht an. Anfänglich schien es, als ob der Wurf nur dann immun wurde, wenn die Häsin während der Trächtigkeit mit Virus geimpft wird, also die Bakterien im Blute kreisen oder noch in Abszessen des mütterlichen Leibes vorliegen. Die genannte Häsin war aber schon zwei Monate vor der Begattung und während der ganzen Trächtigkeit nicht nachgeimpft und trug keinen Abszess an sich; die Immunität der Jungen kann also kaum durch Zirkulieren des Contagiums im mütterlichen Blute hervorgerufen sein. Die Bakterien der Hühnercholera gehen zwar jeweils auf den Fötus über (MARCHIAFAVA & CELLI, KATZ, BARTHÉLEMY), bei immunisierten Häsinnen, welche zu verschiedenen Zeiten der Trächtigkeit geimpft wurden, trat indes nie Abortus ein, sondern wurden lebende gesunde Junge von ihnen gesetzt.

Versuche, ob mit Galle geflügelcholerakranker Hühner oder mit getrocknetem Virus eine Schutzimpfung möglich sei, sind negativ ausgefallen.

Litteratur.

BRAUN & KLETT, Deutsche tierärztl. Woch., 1900, Nr. 40.
CAGNY, Recueil de méd. vétér., 1885, p. 130.
FOÀ & BONOME, Ztschr. f. Hyg., Bd. 5, 3. Heft, 1889, S. 423.
HESS, Schweizer Archiv f. Tierh., 1886, Bd. 28, 3. Heft.
JENSEN, C. O., Monatsh. f. prakt. Tierh., Bd. 2, 1891, S. 8.
JESS, Berl. tierärztl. Woch., 1900, S. 182; 1901, Nr. 42.
KATZ, Proceedings of the Linnean Society of New South Wales, 26. June 1889.
KITT, Deutsche Ztschr. f. Tiermed., Bd. 13; Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Stuttgart, F. Enkes Verlag, 1892, Bd. 3, 1893/94, Bd. 4 und 5; Festschr. f. Obermed. BOLLINGER, »Beiträge z. pathol. Anat.« (Versuch über Blutimmunisierung), Wiesbaden 1903.
KITT & J. MAYR, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 8, 1897.
LECLAINCHE-NOCARD, Les maladies microbiennes des animaux. Paris, 3. édit., 1903, p. 24.
LIGNIÈRES, Contrib. à l'étude des septicémies hémorrh. Buenos Aires, 1900, p. 212; Recueil de méd. vétér., 1902, p. 444.
LÖFFLER, Mitt. d. Kais. Reichsgesundh.-Amts, 1881, Bd. 1, S. 137.
NIEBEL & HOFFMANN, Deutsche tierärztl. Woch., 1900.
PASTEUR, Compt. rend., 1880, p. 239, 315, 673, 952, 1030; Recueil de méd. vétér., 1880, p. 125, 419, 422, 1062.
PAULI, Berl. tierärztl. Woch., 1902, Nr. 40, S. 606.
SALMON, Report of the commiss. of agricult. 1881 and 1882, Washington.
SCHREIBER, Prospekt, ausgeg. v. d. Serum-Gesellsch., Berlin NW, Friedrichstr. 138 u. zu Landsberg a. Warthe; Berl. tierärztl. Woch., 1899.
TOUSSAINT, Compt. rend., 1879; 1880, p. 711; 1881, p. 301.
VOGES, Ztschr. f. Hyg., 1896, Bd. 23, S. 253.
WILLERDING, Deutsche tierärztl. Woch., 1902, Nr. 50.

XXI.

Immunität und Schutzimpfung bei Septicaemia haemorrhagica (pluriformis).

Von

Prof. Dr. Th. Kitt

in München.

Die von HUEPPE und mir, sowie von C. O. JENSEN, GALTIER, PERRONCITO, VOGES u. a. nachgewiesenen verwandtschaftlichen Beziehungen der Geflügelcholera, Schweineseuche, Wild- und Rinderseuche, Kälberseptikämie u. s. w. gaben Grund zur Vermutung, es stünden sich die Infektionserreger genannter Krankheiten so nahe, dass sie, ihre Stoffwechselprodukte und die in der Reaktion des durchseuchenden Tierkörpers entstehenden Immunstoffe nicht bloß für die einzelne, sondern auch für die anderen Krankheitsformen wechselseitig Immunität geben könnten. Schon 1897 habe ich in gemeinschaftlicher Arbeit mit J. MAYR solche Ideen über die Möglichkeit einer universellen präventiven Behandlung für die Gruppe der Septicaemia haemorrhagica s. pluriformis Ausdruck verliehen und Experimente publiziert, welche darlegten, dass mit dem Serum von Pferden, die mit Hühnercholeravirus behandelt worden waren, Kaninchen und Mäuse sowohl gegen Hühnercholera- wie gegen Schweineseucheinfektion resistent gemacht werden können, und dass solches Serum ambovalent lebensrettende Wirkung zu äußern vermag*).

Unter dem Eindrucke der negativen Versuchsergebnisse von VOGES und bei dem Umstande, dass unsere ersten Orientierungsversuche mit einem nur mittelgradig wirksamen Serum angestellt waren, glaubten wir vorsichtigerweise die erlangten Immunitätszustände zunächst mehr als temporäre Resistenzsteigerungen auffassen zu müssen und die Frage der praktischen Verwendbarkeit einer Serumtherapie und Umwandlung der zeitlich begrenzten passiven Immunisierung in eine durch Nachimpfung zu erzeugende solide, dauerhafte, aktive Immunität der Fortsetzung bez. Experimente anheimzustellen.

Es kam zur Beurteilung der störenden Fehlergebnisse namentlich in Betracht, dass, wie PASTEUR gelehrt hat, das Hühnercholeravirus den

---

*) Ein Versuch wurde beim Schweine gemacht und lehrte, dass Hühnercholeraserum (vom Pferde) auch gegen Schweineseuche (intraperitoneale Impfung) Resistenz zu geben vermag.

Tierkörper überhaupt nicht nach nur einmaliger Durchseuchung perfekt immunisiert, sondern dass es hier einer zwei- und dreimaligen Durchseuchung bedarf, bis der Körper so hinreichend immunisiert ist, dass er einen hochvirulenten Ansteckungsstoff zu ertragen vermag; immerhin gaben die positiven Versuchsresultate (nämlich die in einigen Fällen nach einmaliger Serumimpfung zustande gekommene Widerstandsfähigkeit gegen hochvirulente Stämme und gegen wiederholte spätere Infektion), Aussicht, dass auf dem angedeuteten Wege das Ziel einer praktischen Schutzimpfung wohl erreichbar sei.

Zwei Jahre nachdem wir unsere Vorversuche veröffentlicht hatten, brachte Schreiber neben einer Mitteilung über ein gegen Schweineseuche und Schweinepest angekündigtes Serum die Notiz, dass das Serum von Tieren, welche gegen Schweineseuche immunisiert sind, auch gegen Hühnercholera dienlich sei, aber umgekehrt ein Hühnercholeraserum nur ungenügende Schutzkraft gegen Schweineseuche habe; Angaben über die Gewinnungsmethode sind dabei nicht gemacht worden.

Das erwähnte Serum schützt, wie Schreiber äußerte, Tauben schon in der Dosis von 0,5 gegen tödliche Kulturimpfung, war also sehr reich an Immunkörpern. Einige Zeit später teilte der Autor mit, dass er sich damit beschäftigte, von Schafen, Rindern und Pferden das Serum zu fabrizieren und selbiges einen hohen Titer erlangt habe, nämlich in der Dosis von 0,01 Mäuse gegen Schweineseuche zu schützen vermochte; als ein Uebelstand zeigte sich indes, dass das Schutzserum nur in frischem Zustande brauchbar sich erwies und schon nach einigen Tagen seine Wirksamkeit verlor.

In der Fortsetzung seiner Arbeiten (1902, S. 122) giebt Schreiber über die Herstellungsweise des Septicidins an, dass es ein polyvalentes Serum sei, zu dessen Gewinnung verschiedene Tierarten und eine große Anzahl der verschiedensten hochvirulentesten Stämme des Bac. suisepticus, avisepticus und suipestifer genommen werden. Ungleichheiten der Wirkung erklären sich, wie auch Jess bereits vermutet und angegeben hatte, damit, dass die einzelnen Sera bezw. Tierkörper nicht gleichzeitig das nötige Quantum von Komplementen besitzen.

Um diesem Mangel auszugleichen mischt Schreiber die Immunsera verschiedener Tiere, z. B. des Pferdes und Hundes, und glaubt dadurch das Serum aktiver zu gestalten.

In einer groß angelegten Serie von Experimenten bearbeitete (1897 bis 1900) Lignières die Frage der Zusammengehörigkeit aller durch die bipolar färbbaren nicht nach Gram tingiblen ovoïden Bakterien bedingten Infektionen und deren Prophylaxis. Unter dem Namen Pasteurellose diese Krankheiten zusammenfassend kam Lignières zu denselben Gesichtspunkten, welche Hueppe und ich (1889, 1893) geäußert hatten, nahm aber noch eine weitere Anzahl einheimischer und tropischer Krankheiten in die Gruppe der Septicaemia haemorrh. pluriformis auf (Hundestaupe, Hundetyphus, Influenza und Brustseuche der Pferde, Pneumoenteritis der Schafe, genannt lombriz u. s. w.).

Ueber die Möglichkeit einer Schutzimpfung äußerte sich Lignières 1900 ganz im allgemeinen, dass er mit den vom Pferd, Rind, Schaf und Geflügel abgezüchteten Mikrobenstämmen der genannten Gruppe präventive speizfische Sera erlangt habe, aber noch weit davon entfernt sei, ein Serum von größerer Wirksamkeit zu besitzen, und dies ziemlich diffizil scheine, da allerhand Zwischenfälle und Ungleichheiten sich

einzustellen pflegen (l. c. p. 212). LIGNIÈRES hatte also offenbar ähnliche inkonstante Resultate zu verzeichnen, wie MAYR und ich 1897, und es schien ihm zweckmäßiger noch mit abgeschwächten Bakterien Vaccinationsversuche durchzuführen.

Laut einer 1902 publizierten Mitteilung kam LIGNIÈRES auf die Idee einen polyvalenten Kulturimpfstoff in der Art herzustellen, dass er mehrjährige, alle 2 Tage umgezüchtete (ca. 500 mal) Agarkulturen der verschiedenen Stämme (6 Sorten) auswählt, diese in flacher nur 1—2 cm niedriger Bouillonschicht (ERLENMEYER-Kölbchen) umzüchtet und, indem er sie beim Temperaturmaximum von 42—43° C 5 Tage und 2 Tage hält, so abschwächt, dass sie einen schwachen I. Vaccin und stärkeren II. Vaccin geben; die sechserlei Kulturen werden dann gemischt und schützt solche Mischung gegen alle in genannte Gruppe gehörigen Infektionen bei subkutaner oder intraperitonealer Impfung. Die zweite Impfung (II. Vaccin) wird 10—14 Tage nach der ersten gemacht und sollen keinerlei Gefahren, d. h. Impfzufälle dabei zu befürchten sein, da infolge der mehrjährigen saprophytischen Kultur und der Abschwächung durch Luftzutritt und höhere Wärme eine Rückkehr zur ursprünglichen Virulenz kaum vorkomme. Der Schutz dauert ungefähr 1 Jahr und wurden nach LIGNIÈRES' Angaben mit solchen Vaccins mehr als 70000 Schafe gegen die in Argentinien herrschende septikämische Schafseuche (lombriz genannt) zu immunisieren gesucht.

In weiteren Publikationen (1902 und 1903*) berichteten sodann LIGNIÈRES & SPITZ auch über die Gewinnung polyvalenten Serums gegen die erwähnten verschiedenen Septikämieformen bezw. Pasteurellosen.

In Erwägung der großen Empfindlichkeit, welche das Pferd gegen die Bakterien der hämorrhagischen Septikämie zeigt, gingen beide Forscher so vor, dass sie mit kleinen Dosen und in subkutaner Injektion zuerst die oben genannten stark abgeschwächten Kulturgemische (höchstens 5—20 cm) applizierten und erst, wenn das Pferd diese gut toleriert, intravenöse Impfungen zur Steigerung der Immunität anwandten.

Nach jeder Impfung tritt eine lebhafte Reaktion ein, Fieber, reichlicher Schweißausbruch, profuse Diarrhöe, erhöhte Pulsfrequenz, Dyspnöe und örtliche Anschwellungen; in 2—3 Tagen ist gewöhnlich wieder der normale Zustand gegeben.

Das also präparierte Pferd liefert nun ein Serum, welches mehr oder weniger gegen alle Pasteurellosen Schutz gewährt. Indes betont LIGNIÈRES, dass ein Serum immer kräftiger, prägnanter gegen diejenige Infektion Schutz giebt, mit deren Erreger es hergestellt wurde, also ein mit der Pasteurellose der Schafe (lombriz) hyperimmunisiertes Pferd auch ein gegen diese Seuche intensiver wirksames Serum giebt, als beispielsweise ein mit dem Bac. suisepticus traktiertes Immunpferd. Es verdienen sonach die monovalenten Sera je nach Umständen den Vorzug. LIGNIÈRES hat die Schutz- und auch Heilwirkung bezüglicher Sera insbesondere gegen die von ihm als Pasteurellose aufgefasste Influenza und Brustseuche der Pferde (von den französischen For-

*) Die betr. Druckschriften und Versuche sind mir bei Abfassung und Drucklegung des Kapitels über Geflügelcholera unbekannt gewesen, weshalb dort nur das eine Referat über polyv. Kulturimpfstoff citiert ist.

schern als infection typhique bezeichnet*) und die maladie des chiens, das ist die Hundestaupe und den Hundetyphus, zu erproben gesucht (l. c. S. 612). Mit einer endovenösen Injektion von 40—60 ccm soll es gelingen, rasch die fieberhafte Erkrankung zu beheben und bei Hunden soll eine Dosis von 5—10 ccm intravenös, von 15—30° subkutan sogar die pneumonische Form der Hundestaupe kupieren, indes nur bei rechtzeitiger Anwendung und wenn sekundäre oder Mischinfektionen (Drusestreptokokken bei Pferden, Coliinfektion bei Hunden) fehlen.

Es bedürfen diese Angaben, wie auch die Fragen der Aetiologie letztgenannter Krankheiten weiterer Studien, und liegen die Verhältnisse doch etwas komplizierter; denn die Arbeiten von OSTERTAG und WASSERMANN haben gelehrt, dass ein monovalentes Serum nicht einmal gegen alle Stämme derselben Bakterienart schützt, sondern nur gegen den einen Stamm, mit dem es erzeugt wurde, und dass es schon gegen die Varietäten bezw. Stämme einer Species eines polyvalenten Serums bedarf (näheres in dem Kapitel Schweineseuche und Schweinepest von E. JOEST). Ferner traten bei meinen Experimenten über Hühnercholeraserum derartige, auf die verschiedenen Tierkörper (Kaninchen, Hühner, Tauben, Enten) ungleich wirkende Eigenschaften des Serums zu Gesicht, dass die Bedingungen, nach welchen konstante immunisierende Impfeffekte zu erwarten sind, erst weiterer Erforschung anheimzustellen sind.

Litteratur.

JENSEN, C. O., Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1891, S. 8.
KITT, Bakterienkunde f. Tierärzte, Wien, Moritz Perles, I—IV. Aufl. 1889, S. 164. 233; 1893; 1899; 1903.
KITT & J. MAYR, Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1897, Bd. 8.
LIGNIÈRES, Contr. à l'étude des septic. haemorrh. Buenos Aires 1900. Revue vétér. (Toulouse), 1902, Nr. 7, p. 448.
LIGNIÈRES & SPITZ, Revue vétér. (Toulouse), 1902, Nr. 9, p. 610; 1903, ref. in d. Fortschr. d. Vet.-Hygiene, Oktoberheft.
SCHREIBER, Berl. tierärztl. Woch., 1899, Nr. 10, S. 119 u. 349; 1902, S. 122.

*) In Deutschland versteht man unter Pferdetyphus das Petechialfieber = Morbus maculosus.

XXII.

Immunität bei Tetanus.

Von

Prof. Dr. v. Lingelsheim

in Beuthen (Oberschlesien).

I. Angeborene Immunität.

Zu der weiten Verbreitung der Tetanusbazillen in unserer Umgebung steht die verhältnismäßige Seltenheit der Krankheit in einem zunächst auffälligen Gegensatz. Derselbe erklärt sich, wie schon an anderer Stelle ausgeführt wurde, aus biologischen Eigenschaften des Bacillus, vor allem seiner geringen Fähigkeit, sich im tierischen Gewebe vermehren zu können. Der Tetanusbacillus ist kein Parasit wie etwa die Eiterkokken, er wird erst zu einem solchen, wenn ihm die Gunst der Umstände entgegenkommt. Als Momente, die seine Entwicklung begünstigen, kennen wir die Mitarbeit anderer saprophytischer Bakterien, das Zurückbleiben reizender Fremdkörper in den Wunden, namentlich solchen von unregelmäßig buchtiger Beschaffenheit, schwächende Einflüsse allgemeiner Art, erschöpfende Blutverluste, Erkältungen u. s. w. u. s. w. Bei dieser geringen parasitären Fähigkeit würden die Tetanusbazillen niemals in den Ruf gefürchteter Eindringlinge gekommen sein, wenn ihnen nicht die außerordentliche Giftigkeit ihrer Produkte gestattete, auch bei bescheidener Vermehrung schon krankmachende Wirkungen zu entfalten. Die Giftwirkung beherrscht beim Tetanus völlig die Situation, die Infektion mit dem lebenden Erreger ist nur insoweit von Bedeutung, als sie unter natürlichen Verhältnissen die Voraussetzung für jene ist.

Auch die verschiedenen Tierarten, wenigstens die Säugetiere, zeigen dem lebenden Erreger gegenüber kein anderes Verhalten als der Mensch. Es ist nicht bekannt, dass der Bacillus bei dem Pferde, das noch am häufigsten von allen Lebewesen von der Krankheit betroffen wird, besonders gute Existenzbedingungen fände, bessere als etwa bei Hund oder Kaninchen, die spontan fast nie von Infektionen betroffen werden. Wenn gleichwohl so erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankung bei den verschiedenen Tierarten bestehen, so kann der Grund nur in einer sehr verschiedenen Empfindlichkeit für das Gift beruhen. In der That sehen wir spontan nur die Arten an Tetanus erkranken, die, wie das Pferd, mit einer maximalen Empfindlichkeit für das Gift ausgestattet sind.

In der Empfindlichkeit gegenüber dem Tetanusgifte wird das Pferd wohl nur von dem Menschen noch erreicht, vielleicht sogar noch über-

troffen. Alle anderen bisher untersuchten Säuger, insbesondere auch unsere Haustiere, verhalten sich wesentlich widerstandsfähiger, was sich ohne weiteres beim Vergleich der auf die Einheit des Körpergewichts berechneten tödlichen Minimaldosen ergiebt. Sei die tödliche Minimaldosis für ein Gramm Pferd = 1, so beträgt sie für ein Gramm Meerschwein 6, Maus 12, Ziege 24, Hund ca. 500, Kaninchen 1800, Katze ca. 6000. Noch viel unempfindlicher als die zuletzt aufgeführten Tiere erwiesen sich die Vögel. Bei der Gans muss auf die Einheit des Körpergewichts berechnet das 12000fache, bei der Taube das 48000fache, beim Huhn gar das 360000fache der Dosis fürs Pferd appliziert werden, wenn eine tödliche Wirkung erzielt werden soll.

Von den übrigen Wirbeltieren zeigen noch einzelne Arten eine allerdings geringfügige Giftempfindlichkeit. Der Frosch verträgt bei niederer Temperatur sehr erhebliche Giftmengen, bei 37° gehalten nähert er sich jedoch der Empfindlichkeit der Säuger. Die untersuchten Reptilien (Alligatoren) erkrankten in den METSCHNIKOFFschen[1] Versuchen zwar nicht auf Gifteinfuhr, zeigten aber insofern eine Reaktion auf dieselbe, als sie das Gift langsam banden und Antitoxin bildeten. Schildkröten waren auch hierzu nicht imstande. Durchgängig und vollständig immun scheinen nach den bisherigen Mitteilungen die Avertebraten zu sein.

Außer der Art scheint auch das Alter einen Einfluss auf die Giftempfindlichkeit auszuüben, wenigstens giebt v. BEHRING[13] an, dass junge Kaninchen pro Gramm Körpergewicht schon durch $^1/_4$ der für alte Tiere notwendigen Giftmengen getötet werden könnten.

Die Ursache für die geringe oder fehlende Empfindlichkeit mancher Tierarten gegenüber dem Tetanusgift harrt noch ihrer völligen Aufklärung. Jedenfalls beruht sie nicht etwa, wie bei den künstlich immunisierten Tieren, auf einer giftzerstörenden oder giftbindenden Eigenschaft des Blutes (VAILLARD[25]). Wir sehen im Gegenteil, dass sich das Gift in dem Kreislaufe immuner Tiere (Hühner, Schildkröten) ziemlich lange, jedenfalls über mehrere Tage, unverändert konservieren kann. Da dasselbe ausschließlich durch Alteration der Ganglien des Zentralnervensystems wirkt, so ist anzunehmen, dass diese bei den immunen Tieren wenigstens intra vitam überhaupt kein Gift binden können oder aber, wie manche wollen, gegen die »toxophore« Gruppe des Giftes widerstandsfähig sind. Abgesehen von der geringeren Empfindlichkeit der Ganglien spielen aber bei der natürlichen Immunität noch andere Momente mit, deren wichtigstes in der peripherischen Giftbindung gesehen werden muss. Das Gift kann offenbar in nicht unerheblichen Mengen auch durch die nicht nervösen Organe gebunden und somit abgefangen werden, bevor es zum Zentralnervensystem gelangt. In der Kaninchenlunge speziell will v. BEHRING einen solchen giftbindenden Stoff gefunden haben, den er als Tetanotoxinase bezeichnet. Aber auch sonst liegen genügend Anzeichen vor, die die peripherische Giftbindung als ein wirksames Schutzmittel des Zentralnervensystems erscheinen lassen.

II. Die Immunisierung.

Die ersten Angaben über die gelungene Immunisierung von Tieren gegen das Tetanusgift sind in einer Arbeit von v. BEHRING & KITASATO[1] aus dem Ende des Jahres 1890 enthalten. Wir erfahren hier, dass

:h Kaninchen in solcher Weise mit Tetanusgift vorbehandeln lassen, ss sie nicht nur gegen die Infektion mit dem lebenden Krankheits-reger, sondern auch gegen die 20fache tödliche Dosis seiner Gift-)ffe geschützt sind, ferner dass diese erhöhte Widerstandsfähigkeit f einer giftzerstörenden Eigenschaft des zellfreien Blutserums beruht. ırch Uebertragung desselben auf andere Tiere gelang es, auch diese gen das Gift unempfindlich zu machen. Ebenso wurde das Gift rkungslos, wenn es in vitro mit dem Serum gemischt wurde. Kurz le die wichtigen Thatsachen, die den Ausgangspunkt der Serum-erapie darstellen, finden wir in jener historisch bedeutsamen Arbeit hon in präziser Form aufgeführt. Seitdem hat die Immunität gegen s Tetanusgift, wenn sie auch späterhin in praktischer Beziehung mentlich durch die Diphtherieimmunität in den Hintergrund gedrängt ırde, nicht aufgehört, die Wissenschaft zu beschäftigen und sich in :hr als einer Richtung als eine unerschöpfliche Fundgrube wichtiger ›obachtungen erwiesen.

Die guten Immunisierungsresultate, die v. BEHRING von vornherein bei ninchen und bald darauf auch bei Pferden erzielte, beruhten vor-›gend darauf, dass er sich mit Hilfe des Jodtrichlorids sehr geeignete geschwächte Gifte zu verschaffen wusste. Er begann ([3, 4]) die Be-ndlung (bei Pferden) mit Injektion von mehreren Kubikcentimetern uillonkultur, die einen JCl_3 Zusatz von 0,25 % erhalten hatten. Bei ı folgenden Injektionen wurde dann mit dem JCl_3-Zusatz herunter-gangen, auf 0,2 %, 0,15 % u. s. w., bis nach Verlauf von 6—8 Wochen :h das unveränderte Gift, ohne Krankheitserscheinungen zu verur-:hen, eingeführt werden konnte.

Nachdem die Möglichkeit der Immunisierung gegen Tetanus einmal viesen war, mehrten sich bald die Mitteilungen aus den Laboratorien er positive Resultate. TIZZONI und CATTANI, die verdienten italieni-ıen Tetanusforscher, schlugen bei ihren ersten Versuchen den um-kehrten Weg wie v. BEHRING ein, indem sie das Gift unverändert ließen, · die Behandlung aber widerständsfähigere Tiere (Tauben) wählten. e französischen Methoden näherten sich wieder mehr dem BEHRING-ıen Verfahren. VAILLARD[34] immunisierte Kaninchen durch intra-nöse Injektion erhitzter (auf 55—60°) Gifte, ferner auch so, dass er :inste Mengen lebender Kultur mit Milchsäure unter die Subcutis ıchte. Später wurde im Pasteurschen Institute von ROUX & MARTIN rwiegend das mit LUGOLscher Lösung (1 : 500) abgeschwächte Gift nutzt. BABES und PAWLOWSKY empfahlen zuerst Gift-Antitoxingemische, : zunächst einen kleinen, bei den folgenden Injektionen immer größer bemessenden Giftüberschuss enthalten sollten. Auch v. BEHRING ver-:ndet dies Verfahren jetzt vielfach zur Immunisierung von größeren eren und zwar beginnt er mit konzentrierten Gemischen, deren Gift-erschuss kleinere Laboratoriumstiere noch eben krank macht.

Haben sich somit auch verschiedene Wege für die Abschwächung r Impfstoffe als gangbar erwiesen, so hat doch anderseits die Er-hrung gezeigt, dass nicht alle sogenannten abgeschwächten Gifte für e Immunisierung gleich geeignet sind. Es scheint hierbei vielmehr f das Vorhandensein ganz bestimmter Eigenschaften anzukommen, ren genauere Feststellung in dem v. BEHRINGschen Institute Gegen-ınd langer und mühevoller Studien gewesen ist. Schon KNORR[18] t darauf aufmerksam gemacht, dass die leicht zu immunisierenden, :niger empfindlichen Tiere eine große Empfindlichkeitsbreite gegenüber

dem Gifte besitzen, d. h. schon durch sehr kleine Bruchteile der tödlichen Dosis krank gemacht werden. Während ein Pferd häufig erst auf die Hälfte der tödlichen Dosis deutlich reagiert, zeigt ein Huhn schon auf $^1/_{10}$—$^1/_{15}$ seiner tödlichen Dosis tetanische Erscheinungen. Was die Empfindlichkeitsbreite bezogen auf die Tierart ist, das stellt der Differenzwert für das Gift dar. Der Differenzwert eines Giftes ist der Abstand zwischen der eben krankmachenden und der tödlichen Dosis; der Differenzwert ist ein hoher, wenn schon kleine Bruchteile der tödlichen Dosis krankmachend wirken. Es hat sich nun gezeigt, dass diejenigen Gifte (Toluolgifte, Giftantitoxingemische mit unausgeglichenem Giftreste) am besten immunisieren, welche den höchsten Differenzwert aufweisen. Außerdem scheint auch die Verlängerung der Inkubation bei den abgeschwächten Giften eine Rolle zu spielen (Jodtrichloridgifte). Die Inkubation wird, wie wir jetzt wissen, in der Hauptsache bedingt durch die Wanderung des Giftes in peripherischen Nerven zum Zentralnervensystem. Ein Gift mit langer Inkubation muss also vom Nerven nur schwer geleitet oder schwer von ihm aufgenommen werden. Das hat aber ein längeres Verbleiben an der Peripherie zur Folge, ein Umstand, der, wie wir weiter unten noch sehen werden, für die Immunisierung nicht gleichgiltig sein kann.

Die Immunisierung verleiht dem Tiere die Fähigkeit, Giftmengen ohne Krankheitserscheinungen zu vertragen, die nicht behandelte Tiere krank machen oder töten. Diese Fähigkeit beruht, wie v. Behring nachwies, ausschließlich auf dem Vorhandensein eines giftneutralisierenden Stoffes, des Antitoxins, im Blut und in den Gewebsflüssigkeiten. Ohne diesen Stoff würde das behandelte Tier nicht widerstandsfähiger, sondern empfindlicher sein als ein unbehandeltes. Im Laufe der Immunisierung kommt es fast ausnahmslos zu einer Gewebsüberempfindlichkeit, die zwar der Antitoxingehalt des Blutes mehr oder weniger verdeckt, die aber ohne weiteres zu Tage tritt, wenn die giftneutralisierende Fähigkeit des Blutes mit der Giftresistenz des Tieres in Vergleich gebracht wird. Ein immunisiertes Tier kann durch einen Bruchteil einer Giftdosis getötet werden, die durch 1 ccm seines Blutserums für andere Tiere völlig unschädlich gemacht wird ([5]). Ganz ähnliche Erfahrungen sind übrigens auch bei anderen Giftimmunisierungen (Diphtherie) gemacht.

Die Schwierigkeiten der Immunisierung sind bei den verschiedenen Tierarten sehr verschieden groß. Manche niederen Tiere (Alligator) bilden Antitoxin, ohne irgend welche Krankheitserscheinungen zu zeigen. Aehnlich verhalten sich auch die bis jetzt zu Versuchen herangezogenen Vögel: Hühner, Tauben, Gänse, die sämtlich erst nach großen Giftdosen tetanisch werden, auf kleinere aber nur mit Antitoxinproduktion reagieren. Bei den empfindlicheren Säugern bedarf es dagegen bei der Immunisierung vieler Geduld und Aufmerksamkeit. Erst wenn man durch Verwendung geeigneter abgeschwächter Gifte eine genügende Grundimmunität hergestellt hat, ist der Berg überwunden und Aussicht auf eine erfolgreiche Immunisierung gegeben. Von den kleineren Laboratoriumstieren kommt nur das Kaninchen in Frage. Bei Mäusen und Meerschweinchen sind bis jetzt alle Versuche einer aktiven Immunisierung gegen das Tetanusgift gescheitert.

Auch hinsichtlich des Grades der erreichbaren Immunität verhalten sich die verschiedenen Tierarten verschieden, wenigstens wenn als Maßstab der Antitoxingehalt des Blutes angenommen wird. Je empfindlicher

n Tier von Haus aus ist, einen um so höheren Antitoxingehalt vermag durch eine immunisierende Behandlung zu erlangen und umgekehrt. ZZONI[21] berechnete, dass das Pferd auf 1/2 ccm pro 1 kg Körper-wicht eingeführtes Gift 1000mal mehr Antitoxin bildete als der Hund f 15 ccm, das Kaninchen auf 5 ccm. Der Antitoxingehalt entspricht so nicht der absoluten Immunität, sondern der Differenz zwischen der türlichen und erworbenen Widerstandsfähigkeit.

Ueber die intimeren Vorgänge, die sich während einer immunisieren-n Giftbehandlung im Tierkörper abspielen, über Wesen und Herkunft s Antitoxins, ist zwar schon ein reiches Beobachtungsmaterial zu-mmengetragen, eine befriedigende Lösung der schwebenden Fragen t jedoch bis dahin nicht gefunden. Manche Thatsachen weisen auf s Zentralnervensystem als Bildungsstätte des Antitoxins hin. RAN-M[6] behandelte Tauben, ASAKAWA[40] Hühner mit großen Dosen Gift d fand dasselbe in allen Organen wieder mit Ausnahme des Zentral-rvensystems. Als beweisender für die Giftbindung in diesen Organen lten die Versuche von WASSERMANN & TAKAKI[44], aus denen hervor-ht, dass Tetanusgift, mit frischem, zerriebenem Meerschweingehirn rmischt, unschädlich wird. Auch das Gehirn von anderen Tieren aninchen, Hühnern) wirkt, wie KNORR[17] nachwies, in ähnlicher Weise.

Die WASSERMANNschen Versuche, so unanfechtbar sie sich auch, was s Thatsächliche betrifft, gegenüber den Nachprüfungen erwiesen, haben ne sehr verschiedene Deutung erfahren. Nach WASSERMANN handelt sich bei dem Vorgange um eine Bindung des Toxins an die gift-npfindliche Substanz, die ja nach EHRLICHscher Auffassung in ihrer tracellulären Existenz das Antitoxin darstellt. Es würde sich also er um eine Wirkung des cellulär gebundenen Antitoxins handeln. egen diese Deutung hat namentlich die französische Schule, an ihrer oitze METSCHNIKOFF[45], weiter auch ROUX & BORREL[55], MARIE[47], Protest hoben und den Vorgang damit erklärt, dass das Gift erst im Tier-örper und zwar durch die chemotaktisch angelockten Leukocyten un-hädlich gemacht würde. Hiergegen sprechen allerdings die Versuche n DÖNITZ, welcher nachwies, dass nur die graue Gehirnsubstanz die gegebene Eigenschaft besitzt, nicht die weiße, und weiter, dass ein-eifendere Prozeduren, die aber die chemotaktischen Eigenschaften verändert lassen, wie Kochen, die Wirkung zerstören. Schwerer ürde gegen die WASSERMANNsche Auffassung der BEHRINGsche[11, 13] inwand wiegen, wonach sich der giftneutralisierende Effekt einer Ge-rnemulsion nicht nur nicht mit dem zugefügten Antitoxin summiert, ie es MARX[49] auf Grund seiner Versuche behauptet, sondern der Zusatz ner solchen Emulsion die Antitoxinwirkung sogar störend beeinflusst.

Aber auch zugegeben, dass die Substanz, welche in dem WASSER-ANNschen Versuche das Gift bindet, dieselbe ist, durch deren Beschlag-hme von seiten des Giftes intra vitam die Krankheitserscheinungen sgelöst werden, so ist noch immer nicht die Annahme unumgänglich, ss das Zentralnervensystem die Matrix des Antitoxins darstellt. Schon NORR[18] wies auf die große Unwahrscheinlichkeit einer solchen Anti-xingenese hin und führt dagegen den ganzen zeitlichen und quanti-tiven Verlauf der Antitoxinproduktion an. Bei Kaninchen, insbesondere ch bei Hühnern, kann reichlich Antitoxin im Blute auftreten, während e Krankeitserscheinungen im Fortschreiten begriffen sind, zu einer Zeit so, wo die vergifteten Zellen selbst nicht einmal in der Lage sind, re eigenen Defekte zu ergänzen. MEYER & RANSOM[43] zeigten, dass

man aktiv hoch immunisierte Kaninchen ohne weiteres durch Injektion in den Nerven tetanisch machen kann. Noch mehr scheint mir gegen das Zentralnervensystem als Produktionsstätte des Antitoxins ein interessanter Immunisierungsversuch von MEYER zu sprechen. MEYER konnte Kaninchen in kurzer Zeit dadurch immunisieren, dass er ihnen in eine Extremität Tetanusgift einspritzte, nachdem vorher der Hauptnervenstamm derselben unterbunden, also der nächste und wichtigste Zugang zum Rückenmarke gesperrt war. Das Blutserum der Tiere besaß schon nach 6 Wochen einen Antitoxingehalt = 0,6 A.-E. in 1 ccm.

Angesichts aller dieser Beobachtungen und Thatsachen wird man nicht umhin können — will man nicht zu gezwungenen Erklärungen Zuflucht nehmen — von dem Zentralnervensystem als Produktionsstätte des Antitoxins abzusehen. Dieselbe muss vielmehr an der Peripherie gesucht werden, und damit stimmen auch, wie an anderer Stelle angedeutet, die Erfahrungen bei der Immunisierung, wonach die Gifte am meisten leisten, die ihre Angriffspunkte peripherisch suchen (vgl. auch v. BEHRING [13]).

III. Das Antitoxin.

Die Wirkung des Tetanusantitoxins beruht ausschließlich darauf, dass es das Tetanusgift in eine ungiftige Form überführt. Diese Anschauung haben schon v. BEHRING & KITASATO in ihren ersten Veröffentlichungen vertreten, während TIZZONI & CATTANI [27], sowie CENTANNI [39] und BUCHNER [63] die Wirkung durch eine Beeinflussung der Körperzellen erklärten, die durch das Antitoxin immun werden sollten.

Der giftneutralisierende Effekt des Antitoxins ist genau zahlenmäßig bestimmbar. Bei den ersten Feststellungen verfuhr man in der Weise, dass man einer Maus zunächst eine gewisse Quantität Serum einspritzte, dann nach 20 Stunden das Gift. Blieb das Tier gesund, so wurde aus dem Verhältnis von Serum und Gift auf den Antitoxingehalt des ersteren geschlossen. In der Folgezeit erwies es sich jedoch nach dem Vorgange EHRLICHS bei der Bestimmung des Diphtherieantitoxins als praktischer und genauer, Gift und Antitoxin in vitro zu mischen und das Gemisch am Tiere zu prüfen.

Die Aufgabe ist also festzustellen, welche Mengen eines bestimmten Serums im Mischungsversuche gerade zur völligen Neutralisierung von so und so viel tödlichen Giftdosen ausreichen. Eine solche Prüfung würde jedoch je nach dem benutzten Gifte zu sehr verschiedenen Resultaten führen. Das Tetanusgift ist eine sehr labile Substanz, die, speziell was die tödliche Wirkung betrifft, einer energischen spontanen Abschwächung unterworfen ist. Ein solches abgeschwächtes Gift verhält sich aber in seinem Antitoxinbedarf wesentlich anders als ein genuines. Wenn beispielsweise heute 1 ccm Serum 100000 + Ms (tödliche Dosis für 100000 g lebendes Mäusegewicht) einer frischen Giftlösung völlig (auf L_0-Wert) neutralisiert, so können nach einigen Monaten mehrere Kubikcentimeter desselben Serums erforderlich sein, um 100000 + Ms von dem nunmehr abgeschwächten Gifte unschädlich zu machen.

Dieser Umstand macht einen ziemlich komplizierten Apparat für die Antitoxinbestimmung erforderlich, der darauf ausgehen muss, uns von den veränderlichen Qualitäten des Giftes möglichst unabhängig zu machen. Das ist erreichbar durch Einfügung des indirekten Giftwertes, d. h. der antitoxinbindenden Fähigkeit des Toxins, in die Berechnung. Zur

Bestimmung des indirekten Giftwertes geht man aus von einem Testantitoxin, von welchem 1 ccm 40 000 000 + Ms neutralisiert, also 40 000 000 — Ms (minus Ms) enthält = 1 A.-E. (Antitoxineinheit). Es wird nun ermittelt, wieviel von einem Trockengifte erforderlich ist, um eine gewisse Menge des Testantitoxins (v. Behring arbeitet stets mit $^1/_{1000}$ A.-E.) auf L_0 (Limes 0) zu neutralisieren.

$$^1/_{1000} \text{ A.-E.} + x \text{ g Gift} = L_0.$$

Der so gefundene Wert wird von v. Behring als indirekter Giftwert bezeichnet (+ ms). Derselbe ist der Beeinflussung durch schädigende Momente in viel geringerem Grade zugänglich als der direkte (ohne Antitoxin am Tier festgestellte) Giftwert und kann für die in trockene Form gebrachten Gifte nahezu als konstant angesehen werden. Derselbe wird auch prinzipiell gleich gefunden, gleichviel welche Tierart zu seiner Feststellung gewählt wird. Bei dem frischen, genuinen Gift fällt der direkte Wert meist mit dem indirekten zusammen, es ist also 1 + Ms = 1 + ms (Gleichgifte). Verändert sich dagegen das Gift, so bildet sich eine Differenz heraus und zwar deshalb, weil die Zahl der + Ms in viel erheblicherem Grade als die der + ms abnimmt (Zerfall in Toxoïde nach Ehrlich).

Ein auf das Testantitoxin eingestelltes Gift kann nun als Testgift zur Feststellung des Antitoxingehaltes eines Serums verwandt werden. Es ist nur jetzt umgekehrt wie vorhin bei der indirekten Giftbestimmung zu ermitteln, wieviel ccm des Serums mit dem unbekannten Antitoxingehalt 40000 + ms auf L. (0) neutralisieren, oder mit anderen Worten, $^1/_{1000}$ A.-E. oder 40000 — ms enthalten.

Im einzelnen kann in folgender Weise verfahren werden: Es enthalte 0,01 ccm Testgift 40000 + ms. Von dem Serum, das auf seinen Antitoxingehalt geprüft werden soll, werden verschiedene Verdünnungen angelegt, je nachdem 1 : 100, — 75, — 50 u. s. w. Von diesen füllt man je 1 ccm in ein Erlenmeyersches Kölbchen, setzt 1 ccm des Testgiftes und weiter 38 ccm destilliertes Wasser hinzu. Von den so hergestellten Mischungen erhält nach $^1/_2$ stündigem Stehen je eine Maus 0,4 ccm. Würde nun die Maus mit der Mischung $\frac{1 \text{ ccm Serum}}{100}$ nach 4—5 Tagen sterben, die mit der Mischung $\frac{1 \text{ ccm Serum}}{80}$ gesund bleiben, die mit $\frac{1 \text{ ccm Serum}}{90}$ noch ganz leichten Tetanus bekommen, so wäre noch auf $\frac{1 \text{ ccm Serum}}{85}$ zu prüfen. Bleibt diese Maus gesund, so können wir den Serumwert annehmen $\frac{1 \text{ ccm}}{100 . 85} = \frac{1}{1000}$ A.-E.

Eine Serumprüfung liefert nur dann brauchbare vergleichbare Resultate, wenn sie unter bestimmten Kautelen und bei Verwendung der gleichen hohen Prüfungsdosis angestellt wird. Prüft man einmal gegenüber 40000 + Ms, ein anderes Mal gegen 400 + Ms, so ergeben sich für dasselbe Serum ganz verschiedene Antitoxinwerte, und zwar höhere bei der höheren Prüfungsdosis. Für das Tetanusserum gilt der Satz, dass der relative Antitoxinbedarf in vitro mit steigender Dosierung abnimmt.

Ferner ist zu berücksichtigen, dass die Giftneutralisierung in vitro keineswegs sofort bei Zusammentreffen von Gift und Antitoxin vor sich

geht. Die Mischungen müssen vielmehr erst etwa 1/2 Stunde stehen*), ehe die volle Wirkung eingetreten ist. Wird noch länger, bis 48 Stunden, mit der Einspritzung gewartet, so erscheint der antitoxische Effekt noch mehr erhöht, doch ist hierbei auch die vulgäre Abschwächung der Giftlösungen in Rechnung zu ziehen. Von geringem Einfluss erweist sich die Temperatur auf den Ablauf der Neutralisierung. v. BEHRING & RANSOM fanden zwischen Mischungen, die bei 0°, 18° und 37° gehalten waren, keinen nennenswerten Unterschied. Mehr von Belang ist das Medium, in welchem Gift und Antitoxin aufeinander wirken. Wird das Gift beispielsweise in Taubenblut (Hühner- und Gänseblut scheinen sich ähnlich zu verhalten) statt in Wasser gelöst, bevor es mit dem Antitoxin zusammentrifft, so ist der Neutralisierungseffekt desselben deutlich herabgesetzt. Erhöht wird derselbe jedoch und zwar unter Umständen bis auf etwa 20%, wenn, wie neuerdings in dem Marburger Institute festgestellt wurde, das Antitoxin nicht der bisherigen Vorschrift gemäß in destilliertem Wasser, sondern in einer schwach alkalischen 1 proz. Kochsalzlösung gelöst wird.

Hierher dürfte noch die folgende auffallende Beobachtung gehören[8]. Wird nämlich eine Giftantitoxinmischung, die einen unausgeglichenen Giftrest enthält (bis zu Limes krank neutralisiert), weiter verdünnt, so nimmt ihre Giftigkeit mit steigender Verdünnung zu. Nach v. BEHRING beruhen diese Erscheinungen auf dem Inaktivwerden der im Serum in gelöster Form vorhandenen Proteïnmoleküle, gewissermaßen auf einem partiellen, wenn auch für das Auge nicht sichtbaren Ausfallen wirksamer Elemente unter dem Einflusse der Verdünnung.

Von hohem praktischen wie theoretischen Interesse ist weiter die spontane Antitoxinabschwächung, die bis zu 25%, ja 50% des ursprünglichen Wertes betragen kann. Es hat sich gezeigt, dass dieselbe am stärksten bei dem ganz frischen Serum eintritt, im Verlaufe der ersten 14 Tage nach der Entnahme. Aber auch dann sistiert der Prozess noch nicht ganz, so dass erst nach monatelanger Aufbewahrung des flüssigen Präparates auf eine stabile Wirkung zu rechnen ist.

Das im vorstehenden kurz skizzierte Thatsachenmaterial dürfte jedenfalls zeigen, dass die exakte Prüfung des Antitoxingehaltes eines Serums keine so ganz leicht zu bewältigende Aufgabe darstellt. Nur bei Berücksichtigung aller in Betracht kommenden Faktoren, der Beschaffenheit des Giftes, seiner Konzentration, des Lösungsmittels u. s. w., sind zuverlässige und vergleichbare Resultate zu erwarten. Es handelt sich offenbar bei dem Aufeinanderwirken von Gift und Antitoxin um keineswegs einfache Vorgänge, die noch nach verschiedener Richtung der Aufklärung bedürfen. Sicherlich gewinnt ja manches Form, wenn wir es uns an der Hand EHRLICHscher Anschauungen zu analysieren versuchen, wenn wir annehmen, dass in den Giften sich verschiedene mit verschiedener Affinität zu dem Antitoxin ausgestattete Zerfallsprodukte befinden. Anderseits ist nicht zu verkennen, dass wir schon jetzt mit der Möglichkeit rechnen müssen, dass es sich bei dem Neutralisations-

---

*) MARTIN & CHERRY kamen zu dem gleichen Resultate bei Mischungen von Schlangengift und Antitoxin, die sie durch Gelatine filtrierten. Die Filtrate erwiesen sich bis zu 15 Minuten als gifthaltig. In den WASSERMANNschen Versuchen (siehe »Antitoxische Sera« dieses Handbuches) erwiesen sich eben ausgeglichene Mischungen noch nach 1 Stunde als zerreißbar, antitoxinübersättigte waren dagegen schon nach kurzer Einwirkung unschädlich.

vorgange nicht um einfache Bindungen, sondern um kompliziertere Vorgänge auf fermentativer Grundlage handelt.

v. BEHRING will neuerdings an Stelle der chemischen Bindung zwischen Gift und Antitoxin die Neutralisierung entgegengesetzter elektrischer Energie setzen. Hierzu soll es eines den Kontakt beider Substanzen vermittelnden Lösungsmittels — eines Konduktors (C) — bedürfen, der in der Axenzylindersubstanz enthalten ist. Auch ganz frisches Blutserum enthält den als sehr empfindlich zu denkenden Konduktor und das soll der Grund für die oben erwähnte höhere Wirksamkeit des frischen Antitoxins im Mischungsversuche sein.

Eine Frage, die namentlich vom praktischen Standpunkte interessiert, ist die, ob und event. inwieweit der im Mischungsversuche festgestellte Antitoxingehalt einen Maßstab für den immunisierenden und therapeutischen Wert des Serums abgiebt. TIZZONI[32] hat sich schon vor Jahren auf einen ablehnenden Standpunkt gestellt und behauptet, dass der im Mischungsversuche festgestellte Antitoxinwert nichts mit dem Heilwerte zu thun habe, da der letztere nur von der Menge der das eigentliche Krampfgift neutralisierenden Stoffe abhänge, nicht von denen, die den sekundären toxischen Beimengungen der Kultur entgegenwirkten. Sein Präparat hätte gegenüber dem v. BEHRINGschen einen geringeren antitoxischen, aber einen stärkeren Heilwert. Die bisherigen Nachprüfungen konnten die TIZZONIschen Angaben nicht ganz bestätigen, doch scheint v. BEHRING neuerdings auch mit der Möglichkeit einer Unvollkommenheit der bisherigen Prüfung in der angegebenen Richtung zu rechnen, wie ich wenigstens aus den folgenden Ausführungen[13] schließen möchte:

»Bei der alleinigen Bestimmung des Mischungswertes konnten wir uns so lange beruhigen, als die Voraussetzung ohne weitere Kritik als richtig hingenommen wurde, dass Antitoxinlösungen genügend charakterisiert werden durch ihren Gehalt an A.-E. derart, dass zwei Antitoxinlösungen von verschiedener Herkunft, ..., wenn sie in 1 ccm genau die gleiche Zahl von A.-E. bei einer gut determinierten Versuchsanordnung erkennen lassen, auch in Bezug auf die therapeutischen Funktionen zuverlässig genau den gleichen Wert haben.

Wir haben nun gesehen, dass diese Voraussetzung nicht in Wirklichkeit zutrifft. Ich hoffe aber, in gemeinsamer Arbeit mit EHRLICH auch die in der ungenügenden Zuverlässigkeit des Mischungswertes für die Beurteilung der therapeutischen Leistungsfähigkeit eines Tetanusheilserums liegenden Schwierigkeiten beseitigen zu können. Inzwischen prüfe ich meine Tetanusheilsera nicht bloß auf ihren Mischungswert, sondern auch auf den Schutzwert und Heilwert im Tierexperiment.«

Als nicht ganz gleichgiltig für den immunisierenden und therapeutischen Effekt des Serums wird die Tierart, von der dasselbe geliefert wird, angesehen werden müssen, insofern wenigstens, als das homologe oder von verwandten Arten stammende Serum weniger schnell ausgeschieden wird als das heterologe. Ob auch sonst noch Unterschiede in den von verschiedenen Tierarten gelieferten Seris bestehen, etwa in der Art, dass empfindlichere Tiere wirksamere Präparate liefern als weniger empfindliche, hat sich bis dahin nicht entscheiden lassen. Praktisch sind diese Fragen auch ohne Belang, da man aus verschiedenen Gründen nicht so leicht von dem Pferde als Antitoxinproduzenten wird abgehen können.

—

Das Tetanusantitoxin hat sich nach Ablauf der eben erörterten Abschwächnngsperiode als eine recht stabile Substanz erwiesen, die erst durch alle die Eingriffe, (wie Erhitzen auf 68°, Behandeln mit stärkeren Säuren und Alkalien, Verdauungsfermenten u. s. w.), die genuines Eiweiß in eine unlösliche Modifikation überführen oder zerstören geschwächt und schließlich vernichtet wird. Durch Eindampfen in trockene Form gebracht konserviert es, soweit seine volle Löslichkeit erhalten bleibt, die Wirksamkeit auf viele Jahre. Eine brauchbare Konzentrationsmethode ist bis dahin nicht gefunden, vor der Hand auch kaum zu erwarten, wenn die BEHRINGsche Annahme richtig ist, dass sowohl die Albumine wie die Globuline die Träger der antitoxischen Wirksamkeit sind. Angaben über Versuche auf diesem Gebiete befinden sich in Kapitel VIII, Antitoxische Sera, von Professor WASSERMANN.

IV. Gift und Antitoxin im lebenden Organismus, Tierversuche.

Die viel diskutierten Vorgänge bei der Vergiftung mit dem Tetanustoxin haben in neuster Zeit durch die Arbeiten von H. MEYER & RANSOM[43], sowie die von MARIE & MORAX[50] im ROUXschen Laboratorium eine erfreuliche Klärung erfahren. Schon durch die GUMPRECHTschen[51] Untersuchungen (1895) war es im höchsten Grade wahrscheinlich gemacht, dass alle Krankheitserscheinungen lediglich auf eine Vergiftung des Zentralnervensystems zu beziehen wären. Nur die Wege waren noch zweifelhaft, auf denen das Gift zu seinen zentralen Angriffspunkten hingelangte. Nach GUMPRECHT wie MARIE waren es die Nervenlymphbahnen, daneben rechnete man aber auch mit einer Wirkung vom Blute aus von seiten desjenigen Giftanteils, der an Ort und Stelle in die Lymphe und weiter in den Kreislauf übergegangen war. Die oben angeführten Untersuchungen von H. MEYER & RANSOM sowie MARIE & MORAX haben es aber jetzt nahezu zur Evidenz erwiesen, dass der Gifttransport zum Zentralnervensystem auf der Bahn der peripherischen Nerven, und zwar der motorischen, und nur auf dieser Bahn vor sich geht. Bezüglich der einschlägigen Versuchsanordnungen verweise ich auf die Originalarbeiten; es seien hier nur kurz die wichtigsten Resultate hervorgehoben. Hiernach sind das wesentliche Element für die Giftaufnahme und Giftleitung nicht die Nervenscheide oder die Lymphgefäße, sondern der Axenzylinder, in dessen intramuskulären Endigungen das Gift eindringt. Die Aufnahme erfolgt ziemlich schnell. MARIE & MORAX konnten schon $1\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion das Gift in dem entsprechenden Nervenstamme (N. ischiadicus) nachweisen. Resorption und Leitung sind jedoch wesentlich abhängig von der Intaktheit der Nerven. Der durchschnittene Nerv ist erst viel später gifthaltig (nach 24 Stunden), der degenerierte nimmt überhaupt kein Gift mehr auf. Die Durchtrennung vermag also die Giftzufuhr auf der Nervenbahn zu sperren. In gleicher Weise verhindert auch die Durchschneidung des Rückenmarkes das Aufwärtssteigen des Giftes.

Der Grund, weshalb die sensibelen Nerven für die Giftleitung nicht in Betracht kommen, ist nach MEYER & RANSOM in dem Vorhandensein des Spinalganglions gegeben, das dem Fortschreiten des Giftes eine Schranke

gegensetzt. Giftinjektion in die hintere Wurzel führt zum Tetanus dolous, der durch eine streng lokalisierte Schmerzerregbarkeit ausgezeichnet ist.

In zentripetaler Richtung zu den motorischen Bahnen vordringend langt das Gift zu den motorischen Rückenmarksganglien zunächst der pfseite, sodann der anderen Seite und versetzt dieselben in einen stand der Uebererregbarkeit. Die sichtbare Folge hiervon ist der chgesteigerte Muskeltonus, die Starre. Dauert die Giftzufuhr fort, so greift das Toxin die nächst benachbarten sensibelen Apparate; es mmt zur Steigerung der Reflexe, aber nur auf Reizung des erkrankten iedes. Im weiteren Verlaufe kann dann das Gift aufsteigend immer itere motorische und im Zusammenhang damit sensibele Apparate ereifen, was zur Starre aller quergestreiften Muskeln und allgemeinem flextetanus führt.

Gelangt das Gift in das Blut, so ist sein Weg zum Zentralnervenstem gleichfalls durch die motorischen Nervenbahnen vorgezeichnet. n anderer direkter Zugang, etwa durch die versorgenden Blutgefäße, neint nicht zu existieren. Selbst nach Einführung des Giftes in den barachnoïdalen Raum tritt durch Uebergang des Giftes in das Blut ne allgemeine Vergiftung, kein cerebraler Tetanus, ein, insofern wenigens gegen eine mechanische Verletzung des Gehirns bei der Operation nügend Vorsorge getroffen ist.

Berücksichtigt man nun, dass der größte Teil der Inkubationszeit auf e Leitung des Giftes in den Nervenfibrillen verbraucht wird, so erhält e Wahl der Prädilektionsstellen bei der Tetanusvergiftung eine intersante Beleuchtung. Bei den kleinen Tieren bewirkt das Gift vom ute aus allgemeinen Tetanus. Bei den größeren Säugetieren dagegen erden bestimmte Muskelgruppen, insbesondere die Kaumuskeln, die ickhaut bei dem Pferde, zuerst ergriffen. Es liegt jedenfalls nahe, die ahl der Prädilektionsstellen auf die erheblichen Längendifferenzen der r das Gift zu durchwandernden Nervenbahnen zurückzuführen, wenn ich zugegeben werden mag, dass noch andere Momente, Strömungsiderstände, verschiedene Empfindlichkeit der Ganglienzellen u. s. w., ne Rolle spielen müssen.

Verfolgen wir nun in ähnlicher Weise, wie eben bei dem Gifte, die hicksale des in den Körper eingeführten Antitoxins, so ergiebt sich is folgende. Während das Gift sich direkt den Nervenbahnen zuendet, wird das subkutan einverleibte Antitoxin durch Vermittlung der ymphbahnen vollständig vom Blute aufgenommen. Mit dem Blute gengt es zu den Geweben, mit dessen Säften sich vermischend. Kleinere engen mögen dabei zerstört werden, die Hauptmenge wird aber, wie hlreiche Beobachtungen am Menschen wie am Tier lehren, durch die kretionsorgane wieder ausgeschieden. v. BEHRING[10] konnte es sowohl i Urin wie in den Darmsekreten passiv immunisierter Meerschweinchen chweisen, VAGEDES[52] im Urine eines mit Antitoxin behandelten Mannes. ass mit der Milch sogar sehr erhebliche Mengen ausgeschieden werden, hren die EHRLICHschen Versuche[19, 20].

Die vollständige Resorption eines subkutan injizierten Antitoxinantums vollzieht sich ziemlich langsam. KNORR[16] fand bei seinen erversuchen erst 24—40 Stunden nach der Injektion das Optimum im ute! Von da ab nahm die Menge wieder stetig ab, so dass schon i 6. Tage nur etwa der dritte Teil, am 12. Tage nur der fünfundnfzigste des Optimums vorhanden war, nach 3 Wochen aber überhaupt r Nachweis nicht mehr gelang.

Die Zeiträume, in denen sich diese Wanderung des Antitoxins vol
eht. sind naturgemäß nach Applikation, den Resorptionsverhältnisse
ich Konzentration und Menge des eingeführten Präparates, sehr ve
hieden. Bei intravenöser Injektion geht das Antitoxin sehr schnell i
e Lymphe über; RANSOM[41] konnte dasselbe schon nach wenigen Minute
ı Ductus thoracicus des Hundes nachweisen. Das Zentralnerven
stem aber und ebenso die peripherische Nervenmasse neh
en kein Antitoxin vom Blute her auf. Nur nach ganz massive
travenösen Dosen finden sich Spuren im Liquor cerebrospinalis. Da
us erklärt sich ohne weiteres, dass passiv wie aktiv immunisiert
ere tetanisch werden, wenn das Gift direkt in das Zentralnervensyste
ler in einen peripherischen Nerven injiziert wird. Auch subdural in
iertes Antitoxin geht fast restlos in das Blut über.

Von der wesentlichsten Bedeutung für ein schnelles und reichliche
uftreten des Antitoxins im Blute und damit für die Wirkung ist de
ehalt des Serumpräparates an Antitoxineinheiten. Je mehr Einheite
ngeführt und je geringer das Vehikel an unwirksamen, nur die Re
rption belastenden, Eiweißstoffen ist, um so schneller wird ein hohe
ntitoxingehalt des Blutes erzielt, und je höher dieser ist, um so gründ
cher wird das Gewebe von dem Antitoxin durchtränkt werden müssen

Nach den vorstehenden Angaben ist es nicht schwer, die Bedingunge
ı konstruieren, unter denen ein eingeführtes Antitoxin zu einer gift
eutralisierenden Wirkung gelangen kann. Wir sehen, dass das a
gend einer Stelle deponierte Gift zwei Wege zum Zentralnervensystem
nschlägt, einen direkten auf der Bahn der regionären peripherische
erven, und einen indirekten, der durch die Lymphwege und das Blut
u den Endapparaten aller anderen motorischen Nerven führt. Da nun
as Antitoxin weder in die Substanz der peripherischen Nerven noch in
ie des Zentralnervensystems von intakten Gefäßbahnen eindringt, so
ann nur das Gift neutralisiert werden, das noch unresorbiert an Ort
nd Stelle liegt, sowie dasjenige, was zwar in das Blut übergegangen,
ber noch nicht von den motorischen Endapparaten aufgenommen ist.
Eine Heilung kann also durch subkutan oder intravenös eingeführtes
Antitoxin nur so lange erfolgen, als noch nicht die tödliche Giftdosis
om Nerven in Beschlag genommen ist. Liegt dieser Fall aber vor, so
ann nur dann noch eine Wirkung von dem Antitoxin erhofft werden,
venn es direkt in die Nervensubstanz eingespritzt wird (ROUX & BORREL,
I MEYER).

Solange das Gift in der Blutbahn kreist, wird es durch Antitoxin
glatt und annähernd in dem Verhältnis wie in vitro neutralisiert. RANSOM
konnte durch intravenöse Injektion das Blut schon in wenigen Minuten
giftfrei machen. Nach MARIE & MORAX ist aber intramuskulär ein-
geführtes Gift schon nach $1^1/_2$ Stunden in der Nervensubstanz nach-
weisbar, also schon in die Bahn eingetreten, auf der es nicht mehr vo
dem Antitoxin erreicht werden kann. Nun muss es aber noch eine
Zustand oder einen Aufenthaltsort des Toxins geben, in dem die Neu
tralisierung zwar schwierig ist, durch große Dosen aber noch erreich
werden kann. Darauf weisen unter anderen auch ältere Versuche vo
DÖNITZ[40] hin. DÖNITZ injizierte verschiedenen Kaninchen je 1 ccm eine
Giftlösung, enthaltend 12 tödliche Dosen, intravenös, und stellte dann i
verschiedenen Zeiträumen fest, durch welche Antitoxindosen bei intr
venöser Einverleibung das Gift noch neutralisiert wurde. Von dem b
nutzten Antitoxin neutralisierte in vitro 1 ccm einer Lösung 1 : 20(

gerade die angewandte Giftmenge. Es ergab sich nun, dass 2 Minuten nach der Giftinjektion noch das Doppelte der in vitro neutralisierenden Antitoxindosis (1 ccm 1 : 1200) ausreichend war, nach 4 Minuten aber schon etwa das 4 fache, nach 8 Minuten das 10 fache angewandt werden musste, und nach einer Zwischenzeit von einer Stunde das 40 fache Quantum nur noch vor dem Tode, nicht vor Erkrankung schützte. Zur Erklärung dieser Resultate, deren Richtigkeit durch viele analoge Beobachtungen bestätigt wird, hat man den Begriff der »lockeren Giftbindung« eingeführt, und meinte damit einen Zustand der Bindung des Giftes an den giftempfindlichen Zellbestandteil, der durch starke Antitoxindosen noch gelöst werden kann. Inwieweit solche lockere Bindungen überhaupt reale Existenz haben, will ich hier nicht weiter erörtern. Für den speziellen Fall können wir aber aus dem Grunde nichts mit dem Begriff anfangen, weil das Tetanustoxin doch während der ersten Stunden überhaupt nicht gebunden wird, sondern sich nur auf der Wanderung in der peripherischen Nervenbahn befindet. Ich möchte als wahrscheinlicher annehmen, dass der Zeitraum der schwierigen, aber noch möglichen Neutralisierung durch den Abschnitt der Giftwanderung dargestellt wird, wo sich das Gift nach seinem Austritt aus den Kapillaren in den feinen Spalträumen des Bindegewebes, die es vor seiner Aufnahme in den Nerven passieren muss, aufhält.

Werden Gift und Antitoxin nicht intravenös und in kurzen Abständen, sondern subkutan an verschiedenen Körperstellen injiziert, nähern wir uns also schon den Verhältnissen, wie sie sich im konkreten Falle bei dem immunisierenden oder heilenden Eingriffe vorfinden, so wird der Antitoxinbedarf ein erheblich größerer als im Mischungsversuche. Zahlreiche Versuchsreihen von v. Behring und seinen Mitarbeitern, Tizzoni und anderen, geben über die relativen Verhältnisse Auskunft. Ich nehme zunächst den Fall, wo das Gift 36 Stunden nach der Verabreichung des Antitoxins eingespritzt werden soll. Es sind dann z. B. bei Meerschweinchen 4500 — Ms pro 1 + Ms erforderlich, um diese Tiere gegenüber einer Infektion mit der doppelt tödlichen Dosis ($^1/_3$ + Ms pro 1 g Körpergewicht) vor allen tetanischen Erscheinungen zu bewahren. Werden nur 45 — Ms pro 1 + Ms injiziert, so tritt der Tod ohne Verzögerung ein, bei 100 — Ms beginnt überhaupt erst eine lebensrettende Wirkung, bei 450 — Ms findet sich noch schwere Erkrankung. Bei höheren Prüfungsdosen als $^1/_3$ + Ms wird der Antitoxinbedarf relativ geringer und zwar um so geringer, je höher die Prüfungsdosis ist. So blieben die Tiere frei von allen tetanischen Erscheinungen, wenn sie gegenüber einer 36 Stunden später erfolgenden Applikation von 75 + Ms pro 1 g Körpergewicht 30000 — Ms, von 1000 + Ms 100000 — Ms, von 40000 + Ms 1 Million — Ms erhielten. Unter sonst gleichen Verhältnissen zeigten also die gleiche Wirkung:

4500 — Ms	pro	1 + Ms	bei Vergiftung mit	$^1/_3$ + Ms	pro	1 g	Körpergewicht
400 — Ms	»	1 + Ms	» » »	75 + Ms	»	1 g	»
100 — Ms	»	1 + Ms	» » »	1000 + Ms	»	1 g	»
25 — Ms	»	1 + Ms	» » »	40000 + Ms	»	1 g	»

Es liegen also hier dieselben Verhältnisse wie im Mischungsversuche vor, wo auch der relative Antitoxinbedarf mit steigender Giftdosis abnimmt.

Was den geeignetsten Zeitpunkt für die Antitoxinapplikation betrifft, so ergab sich, dass derselbe etwa 24 Stunden vor der Einführung des Giftes gelegen ist. Je mehr dann das Zeitintervall zwischen subkutaner

Antitoxininjektion und subkutaner Giftinjektion verringert wird, um so kleiner wird die Giftdosis, die noch glatt neutralisiert werden kann. Während die Injektion von 30000 — Ms pro 1 g Meerschwein noch 100 + Ms pro. 1 g völlig unschädlich machte, wenn sie 36 Stunden später injiziert wurden, reichte dieselbe Antitoxinmenge hierzu nicht mehr aus, wenn gleichzeitig auf der anderen Seite nur 1 + Ms pro 1 g gegeben wurde. Ebenso wird der Immunisierungseffekt immer geringer, je mehr das Intervall zwischen Antitoxininjektion und Giftinjektion 36 Stunden überschreitet. 3—4 Wochen nach der Injektion von 30000 — Ms pro 1 g M. ist die Immunität völlig geschwunden.

Die Abhängigkeit der erforderlichen Antitoxindosis von dem zwischen Antitoxin- und Toxinapplikation gelegenen Zeitintervall erklärt sich ohne Schwierigkeit. Damit das Antitoxin wirken kann, muss es von der Applikationsstelle zunächst ins Blut übergehen; erst von hier aus vermag es, die Kapillarwände durchdringend, das Gewebe zu imprägnieren und darin lagerndes Gift zu neutralisieren. Das Optimum für den Antitoxingehalt des Gewebes folgt also dem Optimum des Antitoxingehaltes des Blutes, das, wie wir oben sahen, 24 Stunden nach der Injektion gelegen war. Um also die Immunisierungskraft einer Antitoxindosis unter den gegebenen Verhältnissen voll auszuwerten, muss das Gift nicht früher als 24 Stunden und nicht später als 40 Stunden (vor der beginnenden Ausscheidung) gegeben werden. Bei Wahl eines anderen Zeitintervalles muss die Antitoxindosis entsprechend verstärkt werden. Dass aber auch bei der Wahl des günstigsten Zeitpunktes für die Antitoxininjektion, also ca. 30 Stunden vor der Einführung des Giftes, der Antitoxinbedarf, namentlich gegenüber kleinen Antitoxindosen, ein so außerordentlich großer ist — 4500 — Ms pro 1 + Ms — ist die Folge der schwierigen Diffusion des Antitoxins durch die Kapillaren. Wird das Gift nicht, wie es bisher vorausgesetzt wurde, subkutan, sondern intravenös appliziert, so wird der Antitoxinbedarf erheblich geringer. Dieselbe Antitoxindosis (30000 — Ms pro 1 g M.), die nur 75 + Ms pro 1 g Meerschweinchen bei subkutaner Einführung neutralisiert, macht das 40fache, also 3000 + Ms pro 1 g, glatt unschädlich, wenn dasselbe intravenös injiziert wird. Hier vermag eben das Antitoxin auf das im Blute kreisende, durch keine Wand von ihm getrennte Gift frei einzuwirken.

Heilende Wirkungen kann, wie schon an anderer Stelle hervorgehoben wurde, das Tetanusantitoxin nur so lange ausüben, als es mit dem Toxin zusammentrifft, bevor die tödliche Dosis desselben von den Nerven aufgenommen ist. Daraus folgt, dass die Chancen für die Heilung ceteris paribus bei der Infektion, wo das Gift erst langsam gebildet werden muss, günstiger liegen als bei der Intoxikation mit dem fertigen Gift. In der That hat Knorr[16] eine Reihe von Meerschweinchen, die mit an Holzsplitter angetrockneten entgifteten Tetanussporen infiziert waren, sogar nach Ausbruch der tetanischen Erscheinungen mit Antitoxin noch zu heilen vermocht. Auch Dönitz hatte positive Resultate. Dagegen konnten Roux & Vaillard[57], sowie Beck[58] keinerlei Beeinflussung durch das Serum mehr konstatieren, sobald der Tetanus manifest geworden war. Es braucht wohl nicht mehr besonders darauf hingewiesen zu werden, dass nur eine sehr subtile Versuchsanordnung Heilungen zu verzeichnen haben wird. Etwas längeres Zuwarten, ein kleines Plus an Gift muss bei der Kleinheit und Empfindlichkeit unserer Versuchstiere jeden Erfolg vereiteln.

V. Die therapeutische Verwertung des Antitoxins.

Das Tetanusantitoxin wird zunächst prophylaktisch, und nach den isherigen Erfahrungen mit bestem Erfolge, bei allen solchen Verletzungen ıgewandt, bei denen eine Infektion mit Tetanusbazillen vermutet erden darf. In Betracht kommen, wie wir sahen, solche Wunden, in e Erde, Fußbodenstaub oder andere schwer entfernbare Fremdkörper ngedrungen sind, die in die Tiefe gehen oder erhebliche Zertrümmerung ›n Weichteilen aufweisen. Wird in solchen Fällen das Antitoxin in ner Menge von etwa 20 A.-E. (Antitoxineinheiten) eingespritzt, so darf it einer außerordentlichen Wahrscheinlichkeit auf das völlige Freieiben der Person von tetanischen Erscheinungen gerechnet werden. uch bei Pferden, die im Anschluss an die Kastration ziemlich häufig ı Tetanus erkranken, hat sich die immunisierende Behandlung durchıs bewährt (NOCARD).

Nicht so günstig liegen die Verhältnisse für die Wirksamkeit des ntitoxins nach Ausbruch der Erkrankung. Wir haben dann mit dem orhandensein des Giftes schon an vier verschiedenen Körperstellen zu ›chnen und zwar an der Ansiedelungsstätte der Bazillen, beim traumaschen Tetanus also an der Wunde, im Blute, in den peripherischen ıerven und im Zentralnervensysteme. Nur an den beiden erstgenannten ›tellen kann das Gift, wie wir sahen, durch subkutan oder intravenös ingeführtes Antitoxin noch erreicht und unschädlich gemacht werden; as bereits vom Nerven aufgenommene bleibt unbeeinflusst. Sicher und chnell und durch relativ kleine Antitoxingaben wird das Blut giftfrei ;emacht, weit schwieriger das Gewebe. In dieses dringt das Antitoxin rst ein, wenn es eine gewisse Konzentration im Blute erreicht hat. ıus diesem Grunde muss unser Bestreben darauf gerichtet sein, in das 3lut möglichst schnell viel Antitoxin einzuführen. Das gelingt um so ollständiger, je mehr Antitoxin injiziert wird und je kleiner das inlifferente, die Resorption erschwerende Vehikel, mit anderen Worten, e hochwertiger das Antitoxin ist, d. h. je mehr Antitoxineinheiten in . ccm enthalten sind.

Die einfache Heildosis für Menschen und Pferde beträgt bei subıutaner Injektion nach v. BEHRING 100 A.-E. Die Wiederholung der Einspritzung erscheint geboten, wenn der Verdacht besteht, dass die Giftproduktion an der Ansiedelungsstätte der Bazillen noch fortbesteht.

Was den besten Modus der Applikation betrifft, so ist nicht zu verıennen, dass auf dem Wege der intravenösen Injektion das Blut am chnellsten entgiftet und demselben die Menge Antitoxin zugeführt werden :önnte, die eine schnelle Durchtränkung des Gewebes mit dem Heilstoff ur Folge hat. Leider hat sich jedoch gezeigt, dass die Injektion wenigtens größerer Serummengen direkt in die Blutbahn kein so harmloser Eingriff ist, dass er ohne die Gefahr schwerer und tödlicher Zufälle usgeführt werden könnte. Dasselbe gilt von der von ROUX & ORREL[55, 56] empfohlenen intracerebralen Injektion und der theoretisch benso berechtigten direkten Einführung des Antitoxins in die Rückenarksubstanz*). Wer das nil nocere für sein therapeutisches Handeln eilig hält, wird sich so leicht nicht zu solchen Experimenten verstehen. uch der subduralen Applikation (Lumbalpunktion) wird man, allerdings

*) Vergl. LÖPER & OPPENHEIMER, Arch. génér. de méd., Avril 1900.

aus anderen Gründen, trotz einiger günstig verlaufener Fälle (8 Heilungen von 10 behandelten Fällen) nicht das Wort reden können. Wie RANSOM[41, 42] einwandfrei nachgewiesen hat, geht das auf diesem Wege eingeführte Antitoxin nicht in das Zentralnervensystem, sondern in die Blutbahn über.

Ist die Produktionsstätte des Giftes bekannt, so ist auch eine lokale Behandlung mit Antitoxin, wie sie TIZZONI zuerst vorgeschlagen hat, durchaus geboten. Dieselbe wird am besten in Form einer größeren Anzahl parenchymatöser Injektionen in das der Wunde benachbarte Gewebe ausgeführt. Auch etwa vorhandene offene Wundflächen wird man durch aufgestreutes Trockenantitoxin vom Gifte zu befreien suchen müssen. Zur lokalen Behandlung im weiteren Sinne ist auch das von H. MEYER empfohlene Verfahren zu rechnen, bei dem das Antitoxin direkt in die Substanz des betreffenden peripherischen Nerven eingespritzt wird. Auf diese Weise ist es möglich, schon von den Nerven aufgenommenes und sonst für das Antitoxin nicht mehr erreichbares Gift noch zu neutralisieren und demselben wenigstens einen wichtigen Weg zum Zentralnervensystem abzusperren. Das Verfahren wird namentlich für die Fälle von lokalem Tetanus, in denen der Nerv chirurgisch leicht erreichbar ist, in Betracht gezogen werden dürfen.

Es ist keine leichte Aufgabe, sich über die bisherigen Erfolge der Heilserumtherapie bei Tetanus ein objektives Urteil zu bilden*). Bei den bisher überhaupt mit Antitoxin behandelten Fällen kann man etwa eine Mortalität von 40—45 % herausrechnen. Viel höhere Zahlen gaben aber auch manche der früheren Statistiken nicht vor Einführung der Serumtherapie. FRIEDRICH kommt in einer Zusammenstellung aus dem Jahre 1837 auf 53 % Todesfälle bei 252 Krankheitsfällen. Nach einer im Jahre 1889 erschienenen Dissertation von CURSCHMANN betrug sogar die Mortalität bei einem Materiale von 912 Krankheitsfällen nur 44,6 %. Diese Statistiken sind offenbar zu günstig, wohl infolge des Umstandes, dass bei Tetanus mehr Fälle von Heilungen als solche mit letalem Ausgange zur Veröffentlichung kommen. In der That geben die Zusammenstellungen aus den großen Hospitälern wesentlich andere Resultate, nach denen die durchschnittliche Mortalität jedenfalls einige 80 % beträgt (ROSE).

Die Prognose des Tetanus hängt, wie in einem früheren Kapitel ausgeführt wurde, wesentlich von der Schnelligkeit seiner Entwicklung ab; sie ist um so günstiger, je länger die Inkubation dauert und je langsamer die Krankheitserscheinungen zur Ausbildung gelangen. Die gleiche Beobachtung machen wir auch bei den mit Antitoxin behandelten Fällen, von denen bisher wenigstens nahezu ausschließlich die mit mehr subakutem und chronischem Charakter zur Heilung führten (vergl. auch v. SCHUCKMANN[60]). Das schließt aber keineswegs aus, dass in der Zukunft auch bei akuterem Verlaufe Erfolge erzielt werden können, wenn die im Gange befindlichen Verbesserungen an dem Antitoxin durchgeführt sind und durch Aufnahme des Serums in die Pharmakopöe vor allem auch die Möglichkeit gegeben ist, dasselbe bei jedem Falle sofort nach Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen zu applizieren. Bei den Erkrankungen mit ganz akutem Charakter fallen eben, wie wir ja zur Genüge aus den Tierexperimenten wissen, schon Stunden in die Wag-

*) Vergl. v. BEHRING, Therapie der Gegenwart, 1900, Märzheft.

hale, so dass eine Seruminjektion, die am Morgen ausgeführt noch)ensrettend gewirkt hätte, am Abend ohne allen Einfluss bleiben kann. ne Verbesserung der Statistik bei dieser Art von Fällen ist nur zu warten, wenn aller Zeitverlust mit Telegraphieren und Hersenden aus r vielleicht weit entfernten Produktionsstätte vermieden wird.

Die Antitoxintherapie bei Tetanus zu perhorreszieren, weil sie bei chakutem Verlaufe bisher nicht zu den gewünschten Resultaten geführt t, kann nicht als berechtigt anerkannt werden. Der Tetanus ist eine rgiftung, und bei jeder Vergiftung wird das therapeutische Handeln erster Linie auf die Beseitigung oder Unschädlichmachung des Giftes richtet sein müssen. Welcher Arzt würde bei einer Vergiftung per os : Anwendung der zur Hand befindlichen Magenpumpe verabsäumen, ch wenn der Zufall ihm vielleicht eine ganze Anzahl Fälle in die inde gespielt hätte, wo der Erfolg ein negativer war? Das Antitoxin stet aber in gewisser Beziehung mehr als die Magenpumpe und die emischen Antidote, indem es nicht nur das an der Einführungsstelle findliche, sondern auch das schon in den Kreislauf übergegangene ft unschädlich zu machen vermag.

Von Antitoxinpräparaten kommen vorwiegend in Betracht:

1. v. Behrings Tetanusheilserum, dargestellt von Prof. v. Behring, aatlich geprüft von Prof. Ehrlich im Frankfurter Institut für ex- ;rimentelle Therapie. Den Vertrieb hat die Marburger Firma Dr. Siebert ıd Dr. Ziegenbein. Das Präparat wird in zwei Füllungen abgegeben,)n denen die eine 100 A.-E. (einfache Heildosis), die andere 20 A.-E. ür die prophylaktische Anwendung) enthält. Zum Einstreuen auf /unden werden auch kleinere Fläschchen à 20 A.-E. mit Trockenanti-)xin abgegeben.

2. Tizzonis Tetanusserum, dargestellt von Tizzoni und Cattani.)en Vertrieb hat die Firma Merck in Darmstadt. Das Präparat wird bgegeben in Originalflaschen à 5 g (Normaldosis) = 5000000 I.-E.

Litteratur.

[1] Metschnikoff, Ann. Pasteur., t. 11, Nr. 11. — [2] Behring & Kitasato,)eutsche med. Woch., 1890, S. 1113. — [3] v. Behring, Die Blutserumtherapie. Leipzig, hieme. — [4] Ders., Ztschr. f. Hyg., 1892, Bd. 12, S. 45—57. — [5] Ders., Deutsche ıed. Woch., 1893, S. 1253. — [6] Ders., ebd., 1898, S. 65. — [7] Ders., ebd., 1900, r. 2. — [8] Ders., ebd., 1903, Nr. 35. — [9] Ders., Fortschr. d. Med., 1897, Nr. 1. - [10] Ders., ebd., 1899, Nr. 21 u. 22. — [11] Ders., Lehrbuch der allg. Therapie)n Eulenburg & Samuel. — [12] Ders., Beitr. z. exper. Therapie, Heft 1. — [13] Ders.,)d., Heft 7. — [14] v. Behring & Ransom, Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 12. — v. Behring & Knorr, Ztschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893. — [16] Knorr, Experiment. ntersuchungen über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch etanusheilserum. Habilitationsschrift, Marburg a. L., 1895. — [17] Ders., Fortschr. Med., 1897, Nr. 17. — [18] Ders., Münch. med. Woch., 1898, Nr. 11 u. 12. — Ehrlich, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12. — [20] Brieger & Ehrlich, Deutsche med. och., 1892, S. 393. — [21] Brieger, Kitasato, Wassermann, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, 137. — [22] Tizzoni & Cattani, Archiv für experiment. Path. u. Pharm., Bd. 27, 432. — [23] Dies., Ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 9, S. 189. — [24] Dies., Rif. med., 93, S. 250. — [25] Dies., Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 18. — [26] Dies., Centralbl. Bakt., Bd. 9, S. 685. — [27] Dies., Rif. med., 1891, Nr. 183—184. — [28] Dies., ntralbl. f. Bakt., Bd. 10, Nr. 23. — [29] Dies., Berl. klin. Woch., 1893, Nr. 49. — Dies., ebd., 1894, S. 64 u. 732. — [31] Tizzoni, Deutsche med. Woch., 1900, S. 155. [32] Ders., Rif. med., 1901. — [33] Ders., Sul modo di determinare la potenza del ro etc. Vortrag vor der wissenschaftl. Akademie in Bologna, 28. Mai 1999. — Vaillard, Ann. Pasteur, 1892, S. 224. — [35] Ders., ebd., 1896, S. 65. — [36] Ders.,

La sem. méd., 1891, Nr. 31. — [37] Ders., Ann. Pasteur, t. 6, p. 224. — [38] NOCARD, Journal des conaissances méd., 1895. — [39] CENTANNI, Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 44 u. 46. — [40] ASAKAWA, Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 166. — [41] RANSOM, Berl. klin. Woch., 1901. — [42] Ders., Ztschr. f. physiol. Chemie, Bd. 29, Heft 4 u. 5. — [43] H. MEYER & RANSOM, Archiv f. experiment. Path. u. Pharm., Bd. 49. — [44] WASSERMANN & TAKAKI, Berl. klin. Woch., 1898, S. 5. — [45] METSCHNIKOFF, Ann. Pasteur, 1898, Nr. 2. — [46] DÖNITZ, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 27. — [47] MARIE, Ann. Pasteur, 1898, Nr. 2. — [48] MILCHNER, Berl. klin. Woch., 1898, S. 369. — [49] MARX, Ztschr. f. Hyg., Bd. 40, S. 231. — [50] MARIE & MORAX, Ann. Pasteur, 1902. — [51] GUMPRECHT, Pflügers Archiv, Bd. 59. — [52] VAGEDES, Ztschr. f. Hyg., Bd. 20, S. 295. — [53] STRICK, In.-Diss. Bern 1898. — [54] KITASATO, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, S. 256. — [55] ROUX & BORREL, 9. internat. Congress für Hygiene. Madrid. — [56] Dies., Ann. Pasteur, 1898, Nr. 4. — [57] ROUX & VAILLARD, ibid., t. 7, 1893. — [58] BECK, Ztschr. f. Hyg., Bd. 19. — [59] LEYDEN, Berl. klin. Woch. 1899, Nr. 29. — [60] v. SCHUCKMANN, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 10. — [61] ENGELMANN, Münch. med. Woch., 1897, Nr. 32, 33, 34. — [62] KÖHLER, ebd., 1898, Bd 45. — [63] BUCHNER, ebd., 1893, Nr. 24 u. 25.

XXIII.

Immunität und Schutzimpfungen bei Rauschbrand des Rindes.

Von

Prof. Dr. Th. Kitt
in München.

In einer Reihe von Publikationen aus den Jahren 1880—1887, und sodann in ihrem Werke über die Pathologie des Rauschbrandes haben ARLOING, CORNEVIN & THOMAS eine große Anzahl von Forschungen zur Kenntnis gebracht, deren praktisches Ziel die Entdeckung einer Schutzimpfung gegen den Rauschbrand war und durch welche thatsächlich mehrere geeignete Methoden hierfür ausfindig gemacht wurden. Von den verschiedenen Wegen, auf denen eine Immunisierung von Rindern sich erreichen ließ, erscheint zunächst die **intravenöse Impfung mit virulenten lebenden Keimen (bazillen- und sporenhaltiger Fleischsaft)** bemerkenswert. Die genannten französischen Forscher fanden, dass das Rauschbrandvirus, wenn es in der Quantität von 1—6 ccm Muskelsaft direkt in eine Vene eingespritzt wird, keine tödliche, sondern nur eine vorübergehende Erkrankung (ohne lokale Anschwellungen, lediglich febrile Allgemeinreaktion) zu bewerkstelligen pflegt und nach einmaliger solchen Impfung die Tiere schon immun gegen subkutane oder intramuskuläre Impfung sich erweisen. Dasselbe Virus tötet bei subkutaner Applikation gewöhnlich die Tiere schon bei einer Dosis von $^1/_4$—1 ccm, sicher bei größeren Dosen, wie auch bei Anwendung von mehr als 10 ccm die intravenöse Impfung todbringend sein kann. Die frappant einfache Methode intravenöser Schutzimpfung, von den Entdeckern in der Praxis mit Erfolg an mehreren hundert Rindern probiert, wurde indes wenig ausgeführt, da sie eine besondere Vorsicht erheischte und riskiert war, denn wofern bei der Prozedur der Injektion eine geringe Menge Impfflüssigkeit neben die Vene ins lockere Zellgewebe gerät, was sehr leicht passieren kann, besteht die Gefahr, dass eine ausgebreitete Rauschbrandanschwellung entsteht und das Tier dem Tode überliefert. ARLOING, CORNEVIN & THOMAS eruierten weiter, dass auch **intratracheale Injektion** virulenten Muskelsaftes nur eine vorübergehende immunisierende Erkrankung auslöst; auch hier aber giebt der schwer vermeidliche Zufall des Danebenlaufens einiger Tropfen Impfflüssigkeit Gelegenheit zu schwerer, tödlicher Infektion.

Den Erklärungsgrund für die Unschädlichkeit der beiden Impfungsarten liefert wahrscheinlich der Umstand, dass die Bazillen und Sporen des Rauschbrandes beim Eintritt in die Blutbahn und von der Lunge aus in die Blutkapillaren rasch durch die Blutflüssigkeit eine Trennung und Zerstreuung finden und so vereinzelt in abgeschlossenen Endothelröhren zirkulieren, während die Bedingungen für lokale Vegetation nur im lockeren intermuskulären und subkutanen Zellgewebe gegeben sind. Dass größere Quantitäten des Materials Schaden bringen, mag daran liegen, dass hierbei eben ganze Haufen Bazillen da und dort in Muskelkapillaren sich festlegen und wenn hierdurch in örtlicher Giftwirkung die Gefäßwand alteriert wird, die Bazillen in das Zellgewebe auszutreten vermögen. Wenn nämlich einem intravenös geimpften Tiere, solange sein Blut von den Rauschbrandbazillen bevölkert ist, Muskelkontusionen beigebracht werden, so entstehen an solchen, von der Impfstelle entfernten traumatisch lädierten Fleischteilen perniziöse Rauschbrandanschwellungen; der Rauschbrandbacillus findet offenbar in solchen gequetschten Stellen einen Ausweg aus den Blutgefäßen und vermehrt sich dann in dem sugillierten Gewebe.

Bei den Versuchen über das zur tödlichen Infektion nötige Quantum Rauschbrandvirus ermittelten ARLOING, CORNEVIN & THOMAS, dass kleine Dosen des natürlichen Virus auch bei **subkutaner Impfung** häufig den Tieren nur eine leichte Allgemeinstörung (gekennzeichnet durch vorübergehende Traurigkeit, Temperaturerhöhung, veränderte Fresslust) oder gar keine Alteration des Wohlbefindens nach sich ziehen und die betreffenden Tiere hiernach widerstandsfähig gegen spätere Einverleibung größerer sonst tödlicher Menge des Virus geworden sind. Ein exaktes Abmessen der nötigen kleinsten Dosis ist leider deshalb schwierig, weil sich dieselbe weniger nach Maß und Gewicht des Fleischsaftes als nach dem Sporengehalte, sowie der Toxizität desselben richtet und beides wechselnd ungleich in den Presssäften verschiedener Tiere ist; daher konnte diese Methode nicht praktikabel gemacht werden.

Für den Effekt subkutaner Impfung ist, wie ARLOING, CORNEVIN & THOMAS lehrten, auch die lockere oder dichte Beschaffenheit des Zellgewebes sowie die Lokaltemperatur der Impfstelle mit maßgebend. Je weiter vom Rumpfe entfernt eine subkutane Impfung mit virulentem Rauschbrandmaterial vollzogen wurde, desto geringer fiel die örtliche Reaktion aus.

Eine Impfung am distalen Schwanzende beim Rind, ganz an der Spitze der Schweifquaste bis zu 10 cm oberhalb derselben mit 10 bis 20 Tropfen virulenten Muskelsafts rief gewöhnlich nur mäßige Anschwellung ohne schlimmen Ausgang hervor; wurde aber die Impfung 20 cm über dem Schwanzbüschel, also näher zur Schwanzwurzel gemacht, so traten sowohl hier wie auch entfernt von der Impfstelle rauschbrandige Anschwellungen auf. Wenn durch Umhüllung des Schweifes mit schlechten Wärmeleitern die Temperatur lokal erhöht wurde, brachte die Impfung am Schweifende eine stärkere Reaktion. Beim Schafe, dessen Schweifhaut nicht so dicht wie beim Rinde den Wirbeln anliegt, sondern lockeres Zellgewebe als Unterlage hat, verursacht die Impfung an der Schweifspitze eine starke Anschwellung und Allgemeinerkrankung, durch Anbringung eines Eisbeutels kann indes die örtliche Reaktion hintangehalten werden. Das Zustandekommen der Immunität der am Schweife inokulierten Rinder wird damit erklärt, dass die Sporen oder Bazillen, welche in dem straffen und niedriger temperierten Bindegewebe

les Schweifes nur langsam sich vermehren, auch nur sparsam von der mpfstelle aus ins Blut und Fleisch gelangen, und dass so die immunisieende Reaktion der Gewebe Zeit hat, sich zu entwickeln. Auf den vorenannten Versuchsergebnissen weiterbauend hat THOMAS eine sehr einache praktische Methode ausgedacht, durch welche eine minimale)osierung und ein verlangsamter Uebertritt des Virus in die Säftemasse es Körpers ermöglicht wird; es ist das die **Impfung mittels** eines iit **Rauschbrandvirus getränkten Fadens,** der subkutan am Schweife ingenäht wird (Vaccination par le fil virulent) 1896/97, 1900.

Die so präparierten Fäden sind von dem Erfinder Veterinärarzt C. THOMAS 'erdun, Frankreich, Departement de la Meuse) zu beziehen. Laut einer Fußote des Werkes von NOCARD-LECLAINCHE (S. 433, III. Aufl.) wird zur npräguierung des Fadens ein mittelst Passage durch den Frosch abgechwächtes Virus verwendet (ursprünglich benutzte THOMAS natürliches Virus, ämlich Fleischsaft vom Rinde, oder von geimpften Meerschweinchen).

Der Faden ist in ca. 3 cm lange zu einem Bündel geordnete Stückchen, ie mit einer kleinen Messingklemme zusammengehalten werden, hergerichtet, nd wird mit einer besonderen Impfnadel das Bündel unter die Schweifhaut eschoben, was sehr leicht von statten geht. (Früher verwendete THOMAS weierlei Vaccin an Fadenstücken, die quer durch die Schweifhaut eingezogen urden). Der Preis des Impffadens für zehn Impfungen beträgt 4 fr., die ugehörige Impfnadel 2 fr. 50.

Bei diesem Verfahren, welches nach Angabe des Autors an mehr ls anderthalb Millionen Rindern mit bestem Erfolge ausgeführt wurde, wird durch die entzündliche Exsudation, die der Fremdkörper hervorruft, allmählich der daran getrocknete Saft gelöst und werden successive kleine Portionen des Virus resorbiert. Es soll in dem Faden, den man an Ort und Stelle belassen soll, geradezu eine lokale Kultur der Rauschbrandbazillen sich entwickeln, derart, dass ein 1 ganzes Jahr inseriert gebliebenes Fadenstück noch imstande ist, bei Impfung ein Meerschweinchen in 24—50 Stunden zu töten. Die Immunitätsreaktion bei len Rindern ist so gering, dass die Tiere keine wesentliche Störung les Allgemeinbefindens erleiden; Impfrauschbranderkrankung soll selten 'orkommen (? s. später).

Die vielseitigen Studien von ARLOING, CORNEVIN & THOMAS über lie biologischen Eigenschaften des Rauschbrandbacillus führten sodann ur Kenntnis, dass auf diversen Wegen, durch chemische und thermische Einflüsse eine **Abschwächung** bezw. **Modifikation des Rauschbrandirus** erzielt werden könne, welche dasselbe in einen brauchbaren Schutzimpfungsstoff verwandelt. Als die zweckmäßigste Art der Herstellung eines solchen erwies sich eine bestimmte mehrstündige **Erhitzung les sporenhaltigen Materials** (Fleischsaft).

Der bei 32—40° C rasch auf Tellern getrocknete Fleischsaft enthält stets Sporen, die in diesem Zustande ein Jahrzehnt lang virulent bleiben ınd hohe Hitzegrade auszuhalten vermögen, ohne abzusterben. Um geeigneten Schutzimpfungsstoff daraus zu machen, haben die genannten Forscher folgendes auf die **Bereitung zweier Impfstoffsorten** (eines schwächeren **I. Vaccin** und stärkeren **II. Vaccin**) gerichtete Verfahren eingeschlagen. Es wird der getrocknete vom Teller abgekratzte Fleischsaft mit Wasser angefeuchtet und im Oelbade ein Teil davon (I. Vaccin) 6 Stunden auf 100—104° C, der andere (II. Vaccin) auf 85—90° C erhitzt. Das hierbei wieder trocken gewordene Material wird in einer

Kaffeemühle fein gemahlen und in Papierkapseln aufbewahrt. Zur Impfung wird es unter aseptischen Kautelen (ausgekochte Utensilien) in einem Mörser mit abgekochtem Wasser zur Lösung gebracht, durch ein Leinwandstück filtriert und die hiermit gewonnene rötlichbraune Flüssigkeit gelangt dann zur subkutanen Verimpfung. Dieselbe wird am Schweife vorgenommen, indem nach Abscheren der Haare drei Handbreiten oberhalb des Schweifendes eine als Troikar geformte Kanüle unter die Haut geführt wird und nach Abnahme des Troikarstifts mit der Injektionsspritze die entsprechende Dosis Impfstoff (1—2 cg des Pulvers) zur Injektion kommt; durch temporäres Anlegen eines Bindfadens wird das Zurückfließen des Impfstoffes aufgehalten (Einzelheiten siehe HESS, KITT 1886, LECLAINCHE-NOCARD 1903). Der II. Vaccin wird 10—14 Tage nach der ersten Impfung etwas tiefer, zwei Handbreit oberhalb des Schwanzendes in derselben Weise appliziert.

Diese 1883 publizierte Impfmethode ist im Laufe der letzten 20 Jahre an mehreren hunderttausend Tieren ausgeführt worden und liegen zahlreiche statistische Mitteilungen von STREBEL, HESS, SPERK, SUCHANKA, HAFNER, HUTYRA vor, welche in der Gegenüberstellung der Häufigkeit der Rauschbrandfälle bei nichtgeimpften auf denselben Rauschbrandweiden gesömmerten Tieren deutlich für den prophylaktischen Wert des Verfahrens sprechen.

Eine zusammenfassende von STREBEL ausgerechnete Statistik über die in verschiedenen Ländern mit Lyoner Impfstoff in den Jahren 1884—1894 ausgeführten doppelten Schweifimpfungen registriert, dass von 325 892 Rindern 185 Stück (= 0,56 ‰) an Impfrauschbrand umgestanden sind und in der Folge noch 1245 Tiere an spontanem Rauschbrand erlagen (0,38 % oder 1 Stück auf 262).

Von den 325 708 Impflingen wurden 129 705 mit 234 560 ungeimpften Tieren auf denselben Weiden gesömmert; von den ersteren fielen 550, dagegen von den Ungeimpften 4136 Stück dem Rauschbrande zum Opfer (0,42 : 1,76). Das Mortalitätsprozent war sonach bei den Schutzgeimpften 4 ½ mal kleiner als bei den Nichtgeimpften.

Insofern die zweimalige Vornahme der Impfung am Schweife etwas umständlich ist (die Tierbesitzer können auf den Alpen das Vieh oft schwer an den zwei Impfterminen zusammenbringen, die Tiere gebärden sich widerspenstig gegen die etwas schmerzhafte Prozedur) lag es nahe, eine Vereinfachung des Verfahrens anzustreben, einmal durch Applikation des Impfstoffes an der Schultergegend, woselbst die Injektion leichter von statten geht, zweitens durch nur einmalige Impfung mit einem in der Virulenz gerade die Mitte zwischen I. und II. Vaccin haltenden Virus. Beide Variationen haben teils günstige, teils ungünstige Resultate gehabt, Anhänger und Gegner gefunden. ARLOING, CORNEVIN & THOMAS hatten das Postulat solcher Vereinfachung schon in Erwägung gezogen, aber als unsicheres und gewagtes Unternehmen gedacht. In der Schweiz wurde die Schulterimpfung mit dem Lyoner sonst zur Schweifimpfung benutzten Stoff probiert, hatte anfangs zufriedenstellenden Verlauf, wurde aber aufgegeben, da späterhin ziemlich viel Impfrauschbrandfälle bei solcher Anwendungsweise in Erscheinung traten. Ueber gute Ergebnisse berichtete SUCHANKA.

BRÉMOND in Oran hat in den Jahren 1886—1895 mehr als 50 000 Rinder mit nur einmaliger Schulterimpfung und zwar mit Lyoner II. Vaccin

;eimpft, während GUILLOD & SIMON auch die Brusthaut (M. iliospinalis) .ls Applikationsstelle wählten.

Verschiedene Versuche über die Tenazität der Rauschbrandsporen 'ührten mich darauf, dass ein zur Schutzimpfung dienliches abgechwächtes Virus auch durch 5—6stündiges Erhitzen bei 97° in ·trömendem Wasserdampfe in einfacher Weise sich präparieren ässt. (Diese Methode ist von MC FADYEAN bestätigt worden, l. c. 1890,). 347.)

Getrocknetes Rauschbrandfleisch, in einer Kaffeemühle zu Pulver ;emahlen und in flachen Glasschalen dem strömenden Dampfe aus- ;esetzt, pflegt bei 5—6stündiger Erhitzung oft noch derart virulente Sporen zu enthalten, dass es in der Dosis von 2—6 dcg Schafe an Rauschbrand tötet, in kleineren Dosen aber immunisierende und leicht febrile Reaktion verursacht. Mit solchem Impfstoff wurden in der Praxis seit 1890 zahlreiche Versuche gemacht, die in überwiegender Mehrheit zufriedenstellende Ergebnisse hatten, teilweise aber auch Misserfolge (s. später).

Es sind 1890 in Oesterreich bei der einmaligen Impfung mit dem in Wasserdampf abgeschwächten Impfstoffe von 1167 inokulierten Rindern ein Stück, von 2803 ungeimpften Rindern 44 Stück an Rauschbrand gefallen (SUCHANKA).

Im Jahre 1891 wurden durch SUCHANKA einmalige Impfungen an 1251 Rindern vorgenommen. Von den Impflingen ist kein Stück, dagegen sind von 2483 ungeimpften Tieren, welche neben jenen gehalten, resp. geweidet wurden, 27 Stück an Rauschbrand eingegangen (0,0 der einmal Geimpften, 1,08 Erkrankungs- und Verlustprozent der ungeimpften Tiere derselben Orte). Das günstige Ergebnis trat auch im engeren Verhältnis der Bezirke zur Schau.

Im Jahre 1892 sind 1694 Jungrinder einmal geimpft worden, nach der Impfung erlagen 2 Stück, später auf den Alpen wieder 2 Stück dem Rauschbrande. Von den nichtgeimpften Tieren gingen 65 zu Grunde.

1892 wurden in Tirol (RIZZOLI) einmal geimpft 4970 Rinder. Die Impfung wurde zu einer Zeit gemacht, wo der Weidegang bereits eröffnet war; es fielen nach der Impfung 6 Stück und während Sommers 7 Stück von diesen Impflingen, somit 13 : 4970 oder 2,61 ‰. Nach den Mitteilungen RIZZOLIS ist hierbei zu berücksichtigen, dass 5 Fälle auf einer Alpe vorkamen, wo schon 8 Stück gefallen waren und vielleicht eine zur Zeit der Impfung schon geschehene natürliche Infektion vorlag, das gleiche soll bei weiteren zwei Fällen sich ähnlich verhalten, wonach eventuell nur 6 Verluste (= 1,17 ‰) zu rechnen wären.

Nach den gedruckten Berichten ZIMMERMANNS in Vorarlberg sind 1891 geimpft worden 3495 Stück, hiervon erlagen 8 Stück, während von 7842 Nichtgeimpften 171 dem Rauschbrande zum Opfer fielen. In Prozenten ausgedrückt wäre demnach die Sterblichkeit bei den Geimpften 0,25 und bei den Nichtgeimpften 2,18 %, oder bei ersteren ungefähr zehnmal geringer als bei letzteren.

Im Jahre 1892 ließ ZIMMERMANN bei 4820 Rindern die einmalige Impfung vornehmen, es sind hernach 15 Stück an Rauschbrand krepiert, hierunter 2 Stück an Impfrauschbrand, von nichtgeimpften 6993 Weidegenossen sind über 132 Stück an Rauschbrand zu Grunde gegangen, wodurch 0,31 gegen ,83 % stehen, also ungefähr sechsmal mehr Todesfälle bei Nichtgeimpften zustande kamen.

Ein den praktischen Wert der Schutzimpfung illustrierendes Resultat war in Oberbayern zu verzeichnen; hier impfte KUGLER 52 Jungrinder, welche mit nur 5 ungeimpften Jungrindern und 5 über 4 Jahre alten Kühen auf die rauschbrandgefährliche Wallgauer Alm getrieben wurden. Während alle 52 Geimpfte von der Krankheit verschont blieben, sind von den ungeimpften 5 Jungrindern 3 Stück der Seuche erlegen.

Ein auffallendes Beispiel der Schutzwirkung ergab sich ferner in Sonthofen (Allgäu); hier wurden 1895 geimpft 1213 Stück (kein Impfrauschbrand), davon fielen später 7, während von 2637 Nichtgeimpften 88 Stück an Rauschbrand eingingen. Im Jahre 1896 wurden 800 geimpft (ohne Zufall), an Rauschbrand gingen hiervon 6 Stück zu Grunde, während von 3050 Nichtgeimpften 112 dem Rauschbrande erlagen.

Weiterhin haben die in Bayern mit in Wasserdampf abgeschwächtem Impfstoff an der Schulter (einmal) vorgenommenen Impfungen folgenden Verlauf genommen (laut amtlichen Berichtes der Königl. Kreisregierungen).

Es wurden geimpft	Rinder	davon fielen an Impfrauschbrand	an spontanem Rauschbrand	von gefährdeten Nichtgeimpften	fielen
1898	3135	—	7	5647	141
1899	4291	—	7	2534	59
1900	5321	1	16	5516	70
1901	6235	—	9	4650	79
1902	6535	—	16	4977	49

Ich habe diese Statistik etwas ausführlicher gebracht, da in mehreren, sehr polemisch gehaltenen Artikeln STREBELS die Sachlage durch Zusammenlegung der mit verschiedenen Impfstoffsorten vorgenommenen Schulterimpfung ungünstig hingestellt wurde. Es ist ein Unterschied, ob man die Impfungsresultate in Bausch und Bogen nimmt, oder die einzelnen Jahrgänge und Impfbezirke auseinanderhält und nicht berücksichtigt, welche Impfstoffe verwendet wurden; schlechte Erfolge sind auch oft auf mangelhafte Ausführung der gegebenen Vorschriften zurückzuführen, welche nicht immer kontrolliert werden kann (siehe später »Misserfolge«).

In großem Umfange wurde die bloß einmalige Schutzimpfung an der Schulter in Nordamerika durchgeführt, wo laut eines von V. A. NÖRGAARD verfassten Berichtes ein bei 93—94° C in sechsstündiger Erhitzung präpariertes Fleischpulver Verwendung fand.

1898 wurden damit in acht Territorien 127 369 Rinder geimpft. Die jährlichen Verluste an Rauschbrand in den bezüglichen Bezirken wurden vordem auf 5—35 % (im Durchschnitt 14 %) geschätzt und waren zu Beginn der Rauschbrandsaison des Jahres 1897 (vor August) bereits 1,83—7,81 %, im Mittel 3,63 %, insofern 4589 Rinder der Seuche erlegen waren. Nach der Impfung kamen noch 700 Rauschbrandfälle, also bei nur 0,54 % der Geimpften vom August 1897 bis April 1898 vor. Obgleich im Hinblick auf die frühere Zahl der Fälle dies Resultat als ein günstiges angesehen werden darf, giebt der Bericht der Meinung Ausdruck, dass ein noch besseres Ergebnis zu erwarten gewesen wäre, wenn nicht die teilweise mangelhafte Technik der Impfung dies hintangehalten hätte; die Impfungen wurden nämlich meistens von den Farmern, also Nichttierärzten ausgeführt.

Im Jahre 1900 sind 1 076 150 Rinder, im Jahre 1901 sogar 1 517 560 Rinder nach derselben Methode behandelt worden und minderten sich dadurch die Verluste auf 1 %.

Die Möglichkeit einer **Schutzimpfung mit Reinkulturen** des Bacillus sarcophysematos bovis, welche zuerst von KITASATO an Meerschweinchen, von mir (1894) an Schafen und Rindern dargethan wurde, und durch LECLAINCHE-VALLÉE volle Bestätigung und wurde auch bereits in der Praxis mit ziemlich gutem Erfolge versucht. Es haben sie in einfacher Bouillon hergestellten Kulturen gewöhnlich von vorneweg oder schon in wenigen Generationen so geringe Toxizität, dass die Dosis von 1 ccm nur Meerschweinchen rauschbrandkrank macht, für Schafe und Rinder aber selbst die Dosis von 3—5 ccm nicht todbringend, wohl aber immunisierend wirkt. (Mit Kulturen solchen Charakters wurden in Bayern 4501 Rinder geimpft, wobei 4 Stück an Impfrauschbrand gefallen sein sollen.) Spätere Versuche lehrten, dass die Wirksamkeit der gewöhnlichen Bouillonreinkulturen Ungleichheiten zeigen kann, insofern sich die immunisierende Wirkung bei wochenlangem Stehenlassen und mit der Zahl der Umzüchtungen verringert und auch nach den verwendeten Stämmen Differenzen bestehen. Bei Züchtung in MARTINscher Bouillon ist nach LECLAINCHE-VALLÉE die Virulenz in der Regel so kräftig und permanent, dass es nicht ratsam wäre, ohne weiteres derartige Kulturen als Schutzimpfungsstoff zu benutzen. Eine frische MARTIN-Bouillonkultur tötet in der Dosis von 1 ccm Schafe in 24 bis 36 Stunden, und mit 2 ccm konnte bei Schulterimpfung eine Kuh tödlich mit Rauschbrand infiziert werden; mit kleineren Dosen und älteren, durch Stehenlassen minder giftig gewordenen Kulturen wäre indes die Schutzimpfung möglich. LECLAINCHE-VALLÉE fanden, dass solche virulente Kulturen durch zweistündige Erhitzung auf 70° so abgeschwächt werden, dass sie nur mehr große Meerschweinchen (300—650 g schwere) töteten (junge Meerschweinchen sind von Natur aus resistenter); bei zweistündiger Erhitzung auf 75—78° ist die Kultur in 1 ccm Dosis auch den großen Meerschweinchen nicht mehr todbringend. Die lebend gebliebenen Tiere erwiesen sich nach dieser Impfung so immun, dass eine 14 Tage später verimpfte Kultur, welche Kontrolltiere in 24 Stunden tötete, ihnen nicht schadet. Solche erhitzte Kulturen konnten Jungrindern ohne Gefahr an der Schulter in der Dosis von 2 ccm verimpft werden; es entstand keine lokale Reaktion, die Allgemeinstörung war unbedeutend und die betreffenden Rinder erlangten eine solide Immunität, denn sie blieben gesund, auch wenn man ihnen die virulentesten Reinkulturen am Thorax einspritzte. Durch die letztgenannte Kontrollimpfung erhöhte sich die Immunität derart, dass die Tiere sogar eine intramuskuläre Injektion von frischem Rauschbrandfleischsaft, welche sonst ein Rind in 36 Stunden tötet, vertrugen. Die betreffenden von LECLAINCHE-VALLÉE mit Beispielen des Versuchsganges belegten Experimente zeigen, dass die Schutzimpfung mit Reinkulturen ein sehr zweckmäßiges und einfaches Verfahren sein kann.

Man bedient sich 5—8 Tage alter Kulturen, die fast nur Sporen enthalten, verteilt dieselben in starke Glasröhrchen, die zugeschmolzen und im Wasserbade auf 70° zweistündig erhitzt werden. Die lange Zeit dann aufbewahrungsfähige Kultur kann an der Schulter oder anderwärts subkutan oder selbst intramuskulär verimpft werden und genügt eine einmalige Impfung. Dabei kommen alle umständlichen Vorbereitungen, die man bei den pulverigen Vaccins treffen muss, in Wegfall; man bricht die zugeschmolzene Spitze der Glastube ab und kann den fertigen Impfstoff mit der Spritzenkanüle direkt aufnehmen.

Leclainche-Vallée sind der Meinung, dass man auch in der Praxis eine Nachimpfung mit virulenter Kultur ohne allzu großes Risiko unternehmen könne, wodurch die Immunität, wie erwähnt, ganz besonders hoch und perfekt würde.

Leclainche-Vallée empfehlen zur Herstellung passenden Rauschbrandimpfstoffes statt des Fleischsaftes, welcher häufig heterogene auch sporenbildende Keime enthält und somit stark verunreinigt sein kann, das Blut rauschbrandiger Tiere, bezw. eine Blutkultur zur Präparation des Impfpulvers zu nehmen.

Das Blut frischer Rauschbrandkadaver ist nämlich in der Regel frei von fremden Keimen; es enthält nur vereinzelte Rauschbrandbazillen. Wenn solches Blut unter aseptischen Kautelen dem Herzen entnommen und in Glasröhren bei Blutwärme 48 Stunden gehalten wird, bilden die Bazillen darin Sporen; man trocknet dann das Blut in Petri-Schalen im Brutofen (3—4 Stunden), erhitzt eine Partie 7 Stunden bei 102°, eine zweite Partie bei 92° und hat dann einen reinen I. und II. Vaccin.

Zur Herstellung von Kulturen in Pferdeblut wird das aseptisch entnommene Aderlassblut in Ballons gefüllt, mit Rauschbrandbazillen besät und der Glasballon unter Luftabsaugung zugeschmolzen. Im Brutofen wächst unter starker Gasentwicklung und mit Auflösung des Blutgerinnsels üppig die Blutkultur, sie ist reich an Sporen und wird durch die erwähnte Erhitzung in trockenes Impfpulver verwandelt.

Der bei 102° präparierte Blutimpfstoff (I. Vaccin) kann jungen Meerschweinchen in der Dosis von 5 cg schadlos verimpft werden; erst 10 cg töten Meerschweinchen von 100 g Gewicht. Der bei 92° präparierte II. Vaccin ist bei 2 cg Dosis noch ungefährlich, tötet aber bei 5 cg Dosis die Meerschweinchen (bei Zusatz von Milchsäure genügen 2 cg beider Vaccins, um Meerschweinchen an reinem Rauschbrand zu töten). Die mit den kleinen Dosen (2 cg) successive geimpften Meerschweinchen erlangen solide und dauernde Immunität.

Eine Grundregel der Rauschbrandschutzimpfung ist, dass man nur Tiere im Alter von 8 Monaten bis $2^1/_2$ Jahren impft; nach den Untersuchungen von Arloing, Cornevin & Thomas ist nämlich bei den jüngeren, namentlich den noch auf Milchnahrung angewiesenen Kälbern, eine Immunität nicht oder nicht sicher zu erzielen. Arloing hat neuerdings wegen der Unsicherheit der Immunisierung als bessere Methode eine dreimalige Behandlung, jedesmal mit I. und II. Vaccin, also eigentlich sechs Impfungen empfohlen, nämlich die erste im Alter von 8—10 Monaten, die zweite, wenn die Tiere 20 Monate, die dritte, wenn sie 32 Monate alt sind.

Misserfolge der Impfungen mit Fleischvirus.

Impfungen mit lebenden Giftzellen haben immer etwas Unberechenbares an sich. Zahlreiche Faktoren können die Wirkung der Impfung beeinflussen und abändern. Bei den Schutzimpfungen gegen Rauschbrand sind wiederholt trotz sorgfältigster Ausführung nach bewährten Rezepten, und bei Verwendung von Impfstoffen, die bei Vorproben die beste, unschädliche Wirkung zu haben schienen, Malheurs vorgekommen, welche uns zeigen, dass allen derartigen Impfungen ein gewisses Risiko innewohnt. Man kann niemals einen günstigen Impf-

garantieren, da die Wirkung sich nach dem unbestimmbaren
- und Toxingehalt des Impfpulvers oder der Kulturen und den
gkeiten richtet, welche ein Auskeimen der Sporen im Gewebe
mit stärkere lokale Vegetation herbeiführen.

Umwandlung des Rauschbrandvirus durch Erhitzung in einen
impfungsstoff beruht nach LECLAINCHE-VALLÉE darauf, dass die
noch ihr Toxin besitzen, dieses aber durch die Erhitzung
ert oder modifiziert ist. Durch längere oder stärkere Erhitzung
entgiftete Sporen sind wirkungslos und geben keine
nität.

den Sporen das Toxin zu nehmen, bedienten sich die franzö-
Forscher des Erhitzungsverfahrens; 5 Tage alte Kulturen der
n MARTIN, in ganz gefüllten und zugeschmolzenen Röhren im
rbad einer Temperatur von 80—85° zwei- bis dreistündig aus-
, sind für Meerschweinchen ganz ungiftig. Aber derart erhitzte
n haben ihre Kulturfähigkeit vollständig bewahrt, sie
sofort wieder virulente Kulturen, nur im Gewebe keimen
ht aus. Dabei ist bemerkenswert, dass die ganz unschädlich
hten Sporen, selbst wenn sie in großer Quantität eingespritzt
, keine Immunität geben, weil sie durch Phagocytose rasch
rt werden. Wie die histologische Untersuchung lehrte, werden
Sporen von Leukocyten aufgepackt; oft sind 12—15 Sporen im
dieser Zellen zu sehen. Es vollzieht sich die Phagocytose schon
-48 Stunden (auch bei intraperitonealer Impfung) und verbleibt
an nur ein kleiner entzündlicher Impfknoten, der nach 14 Tagen
windet. Die Masse der Sporen, welche solcher Art im Körper
Meerschweinchens weggeschafft und als unschädlich ertragen wird,
auf 3—20 Millionen berechnet werden.

Zustandekommen der Phagocytose, Ausbleiben der toxischen
on und ebenso die Immunität erklärt sich, wie LECLAINCHE-VALLÉE
n, daraus, dass durch die Erhitzung das Toxin seine negativ
taktische Wirksamkeit einbüßt, bezw. das den Sporen
tan anhaftende Toxin zerstört wird. Es ist hierdurch die Zu-
erung der Leukocyten nicht mehr gehemmt und diese
verzehren und vernichten die Sporen, ehe letztere aus-
n. Interessante Versuche zeigten nun, dass alles, was nega-
hemotaxie wieder im Umkreis injizierter Sporen herbei-
so dass die Leukocyten an der Zuwanderung wieder
dert werden, das Auskeimen der Sporen im Gewebe be-
igt, so dass die toxinfrei gewesenen Keime nunmehr eine
he Infektion durch rasche Wiedergewinnung ihrer Virulenz
n können.

n z. B. zu inoffensiven reinen Sporen eine gewisse Dosis filtriertes
(in minimo 1 ccm zu 1 ccm Sporen) gegeben wird, keimen die Sporen
l das Tier erliegt dem Rauschbrande. Ferner bewirkt dasselbe die
von etwas Milchsäure, welche ausgesprochen negativ chemotaktisch
kocyten beeinflusst. (Früher glaubte man, die Milchsäure erhöhe die
abgeschwächter Sporen, der Effekt ist aber, wie VAILLARD und
T, MASSART und BORDET auch bei Tetanus gezeigt haben, der nega-
emotaxie zuzuschreiben.) Von erhitzten Sporen, welche millionenweise
n werden, genügt eine zehnfach kleinere Dosis zur Erzeugung einer
hen Rauschbrandinfektion, wenn ein Tropfen Acidum lacticum mit ein-

gespritzt wurde; die Meerschweinchen gehen in 18—24 Stunden zu Grunde und zeigen die massenweise ausgewachsenen Bazillen in dem hämorrhagisch infiltrierten Gewebe.

Die Bedeutung der Phagocytose für das Nichtzustandekommen der Infektion wurde durch das sinnreiche Experiment, mit sterilem Sande vermischte avirulente Sporen einzuspritzen, illustriert. Wenn die avirulente Sporenkultur mit Sand gemengt, dann getrocknet und verrieben wird, giebt das kleine Körnerklümpchen; werden solche subkutan eingespritzt, so entsteht fast immer eine tödliche Rauschbrandinfektion. Denn nur die auf der Oberfläche der Sandkonglomerate haftenden avirulenten Sporen konnten von den Phagocyten angegriffen und vertilgt werden, die zwischen den verklebten Sandkörnern eingeschlossenen haben in ihrer geschützten Lage in dem warmen Körpergewebe Zeit und Gelegenheit auszukeimen, und produzieren dabei wieder das tödliche Gift.

Das letale Ende der so geimpften Meerschweinchen erfolgt etwas später als gewöhnlich, nämlich in 3—4 Tagen. Wenn man die Sandbröckchen mit den avirulenten Sporen in kleine Papiersäcke gehüllt ins Gewebe bringt, sind sie vor Phagocytose noch mehr geschützt und keimen daher reichlicher und der Tod an Rauschbrand erfolgt schneller. Die Gasentwicklung ist dabei eine sehr beträchtliche, so dass die Haut in breitem Umfange abgehoben wird; in dem Säckchen findet sich die Stäbchenform des Infektionserregers und selten einige Leukocyten und die Aussaat des Inhalts giebt eine virulente Reinkultur.

Diese Experimente erklären, warum mechanische Einflüsse eine Infektion auch bei abgeschwächtem, bezw. zu Schutzimpfungsstoff hergerichteten Sporen begünstigen können, wie dies bei traumatischen Läsionen, Hämorrhagieen gelegentlich beobachtet wird.

Man weiß, dass die Assoziation mit anderen Bakterien ein Faktor ist, welcher das Zustandekommen einer Infektion oder toxischen Infektion zu begünstigen vermag. Da in rauschbrandigem Fleische verendeter Rinder gewöhnlich neben den Rauschbrandbazillen noch andere Mikrophyten vorhanden sind, wird, wie schon verschiedene Autoren mutmaßten, vielleicht von solch assoziierten Keimen der Ausbruch der Krankheit favorisiert (man könnte annehmen, dass solche Keime die Abwehreinrichtung der Phagocytose lähmen). Leclainche-Vallée untersuchten diese Frage, indem sie avirulente, thermisch beeinflusste Sporen mit diversen anderen Bakterien (Reinkulturen) zusammen einspritzten. Die Assoziation mit dem Bacillus rhusiopathiae suis, Bacillus coli und mehreren aus dem Darmkanal bezw. Chymus des Rindes gezüchteten Sorten verursachte keine Rauschbrandinfektion, dagegen veranlasste die Beigabe einer chromogenen Streptothrixart und eines nicht pathogenen Streptococcus und des Staphylococcus albus zu avirulenten Rauschbrandsporen teils schwere lokale Reaktion, teils typischen tödlichen Rauschbrand. Von den überlebenden Versuchstieren waren dann nur diejenigen, welche lokale Reaktion gezeigt hatten, immun geworden. Auch diese Versuche geben einen Fingerzeig, warum infolge der Schutzimpfung mit sogen. abgeschwächten Virus zuweilen Impfrauschbrand eintritt; es können solche favorisierende Keime bei unreiner Herrichtung der Impfemulsion, der Spritze, beim Einstechen in die Haut mit ins Gewebe kommen; es sind weiters in den nach der Methode Arloing, Cornevin & Thomas aus Fleischsaft hergestellten Vaccins oft diverse solcher assoziierter Keime, und wenn auch für gewöhnlich die-

selben keine Infektion bedingen, ist doch das Vorkommen einer solchen nicht ausgeschlossen, und die neuzeitlich öfters eingetretenen Misserfolge sind vielleicht weniger einer besonderen individuellen Disposition der Tiere als wie den zufällig assoziierten oder als Verunreinigung hinzugekommenen Keimen zuzuschreiben.

LECLAINCHE-VALLÉE fanden beispielsweise in dem Lyoner Impfstoff (II. Vaccin) neben dem Rauschbrandbacillus einen dicken, dem Tetanusbacillus ähnlichen sporentragenden Bacillus und Streptokokken, Keime, welche ebenfalls die Erhitzung überdauern und gelegentlich Vereiterung oder Gangrän oder Rauschbrandmischinfektion bedingen können.

Die Inkonstanz der Impfstoffwirkung trotz gleichartiger Herstellung des Materials mag auch damit zusammenhängen, dass der Sporengehalt, die Sporenreife und die Toxizität des Fleischsaftes Verschiedenheiten aufweist, je nachdem das Fleisch von einem krepierten, oder von einem notgeschlachteten also entbluteten Tiere stammt, je nachdem ferner das Tier wenige Stunden oder 1—2 Tage krank war. Weiter spielt die Zeitdauer des Trocknungsprozesses und der währenddem gegebenen Temperatur (30—40°) eine Rolle, da in dem einen Falle mehr Dauersporen, in dem anderen weniger solche in dem Fleischsafte sich bilden.

Manche Fälle anscheinenden Impfrauschbrandes sind wohl einer bereits vor der Impfung erfolgten natürlichen, latenten Infektion zuzuschreiben.

Es ist mir thatsächlich vorgekommen, dass zwei Rinder, deren Impfung der Eigentümer wünschte, gerade einen Tag vor dem anberaumten Impftermine an Rauschbrand verendeten.

Da auch beim Impfrauschbrande die Muskelveränderungen nicht immer an der Impfstelle, sondern zuweilen ganz entfernt davon sich entwickeln, ist die Unterscheidung spontanen und Impfrauschbrandes jeweils nicht zu machen. Wo die Rauschbrandimpfung erst nach Auftrieb auf die gefährliche Weide, oder nachdem bereits einige Erkrankungsfälle in der Herde vorkamen, begonnen wird, ist es naheliegend, dass unter den Hunderten oder Tausenden von Tieren, die im Laufe einer Woche geimpft werden, schon eine Anzahl infizierter sich befinden kann.

Die Statistik ist reich an Mitteilungen unerklärlicher oder erklärlicher aber unerwarteter Misserfolge der an sich bewährten Methode. Eine Reihe derselben ist namentlich bei der Schulterimpfung beobachtet worden, wo das lockere Zellgewebe das größere Risiko giebt.

So ist beispielsweise in England ein Experiment (MC FADYEAN 1891) ganz unglücklich ausgefallen. Es wurden 15 Rinder in der letzten Woche des Dezember schutzgeimpft, innerhalb der nächsten 5 Tage krepierten 5 Stück an Impfrauschbrand (die Schwellungen gingen von der Impfstelle aus). Der nämliche Impfstoff hatte in 5 verschiedenen Herden (ebenfalls im Dezember) bei 48 Rindern ohne Schaden Verwendung gefunden. (Der Impfstoff war im Laboratorium des Edinburger Veterinary College präpariert.) (Es war nicht anzunehmen, dass der Stoff in den wenigen Tagen, innerhalb welcher diese Impfungen auseinanderlagen, an Virulenz zugenommen haben konnte, die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens blieb mysteriös.) Nun wäre zu erwarten gewesen, dass die überlebenden, mit so wirksamem Stoff

inokulierten Tiere eine solide Immunität besaßen; aber es kam anders, ca. 2—4 Wochen nach der Impfung (14. und 24. Januar) gingen zwei der geimpften Rinder an offenbar spontanem Rauschbrande ein. Die Liste der Ueberraschungen war damit noch nicht geschlossen. Ein paar Wochen später krepierten noch drei nichtgeimpfte Tiere, welche mit den übrigen auf gleicher Weide sich befanden, an Rauschbrand. Die schlimme Wendung der Dinge war besonders deshalb fatal, weil der Besitzer der Tiere mehr aus Interesse am Experiment als aus Not die Impfung hatte vornehmen lassen, indem vorher innerhalb 20 Jahren auf seiner Farm nur zwei Tiere an Rauschbrand gefallen waren.

Leclainche-Vallée impften mit einer abgeschwächten Kultur, welche für Meerschweinchen ganz inoffensiv war (1 ccm), aber allerdings Schafe in 24 Stunden tötete (!), dagegen bei Probeimpfung an drei Rindern sich brauchbar erwiesen hatte, 40 Rinder hinter der Schulter (1—2 ccm); es verendeten alsbald 4 Stück an Rauschbrand, wobei die Anschwellungen entfernt von der Impfstelle auftraten und deshalb von den Autoren an eine latente vorausgegangene Infektion gedacht wird.

Nach Strebel waren unter 26 545 mit Lyoner Impfstoff an der Schulter vorgenommenen Impfungen 181 Impfrauschbrandfälle (6,82 ‰) zu verzeichnen, im Jahre 1896 starben von 2618 so geimpften Rindern sogar 120 Stück = 4,55 % an Impfrauschbrand, weil offenbar, wie selbst Strebel mutmaßt, der Impfstoff zu virulent war.

In Niederösterreich kamen bei 6129 mit Lyoner Impfstoff an der Schulter ausgeführten Impfungen 40 Impfrauschbrandfälle (1895) vor; ebenda sind 1893 bei Verwendung von in Wasserdampf abgeschwächtem Virus unter 1429 Impfungen 12 Impfrauschbrandfälle verzeichnet worden.

Aber auch bei der Impfung am Schweife sind manchmal schon recht bedeutende Verluste infolge der Impfung zu verzeichnen gewesen.

Z. B. sind einem Tierarzte in Glarus von 132 geimpften Rindern 12 Stück = 9,1 % zu Grunde gegangen und nach einer Notiz des österr. tierärztl. Centralbl. 1896 (Nr. 6, S. 115) hat der aus dem Laboratorium von Arloing & Cornevin in Lyon bezogene Impfstoff in Tyrol so viel Erkrankungsfälle gebracht, dass man diesen Impfstoff aufzugeben sich genötigt sah (bei 6000 Impfungen 53 Misserfolge = 8,8 ‰).

Nach einer in dem Jahresberichte über die Verbreitung von Tierseuchen im Deutschen Reiche 1901 gegebenen Statistik hatte die Impfung mit imprägnierten Fäden in Elsass-Lothringen einen schlechten Erfolg; von 260 geimpften Rindern verendeten 22 an Rauschbrand, bei 5 Tieren starb das Schwanzende brandig ab.

Bei der praktischen Ausführung der Rauschbrandschutzimpfungen ergeben sich also sehr ungleiche Resultate in den einzelnen Jahrgängen, in den verschiedenen Impfbezirken, nach der Qualität der Impfstoffsorten, und nach der Technik, welche zur Ausführung kommt, bei welcher kleine Nebenumstände auch eine Rolle spielen. Eine mehrjährig erprobte Methode kann in einem anderen Jahre fehlschlagen und bei keiner der bisherigen Methoden, bei denen lebendes Virus allein verwendet wurde, kann man auf so konstante Erfolge rechnen, dass Impfrauschbrandfälle ganz ausgeschlossen wären.

Beispielsweise hat Strebel (S. 265 des 34. Bandes des Schweiz. Arch. f. Tierh.) über die ersten Versuche der Schulterimpfungen berichtet, dass 13 022 Impfungen bloß fünf Rauschbrandfälle (= 38 ‰) im Gefolge

ıatten, während die prozentuale Impfrauschbrandzahl bei den am Schweife geimpften Tieren beinahe die doppelte war. Wenn späterıin das umgekehrte Verhältnis eintrat und die Schulterimpfungen mit ıyoner und Berner Impfstoff schlecht ausfielen, so dürfte das doch mehr er Qualität des Impfstoffes zuzuschreiben sein, denn in Amerika sind ber zwei Millionen Rinder an der Schulter geimpft worden und hat ıan diese Methode fortgesetzt, also wahrscheinlich keine ungünstigen Resultate ehabt (siehe oben NÖRGARD).

Fehlresultate der Rauschbrandschutzimpfung sind zweitens in der Richtung zu erwarten, dass der Schutz ein unzureichender ist.

Wie erwähnt kommt hier zunächst das Alter der Tiere in Betracht; ei Saugkälbern und Jungrindern bis zu 6, nach anderen Angaben bis u 8 Monaten soll die immunisierende Wirkung der Impfung gleich Null der minimal sein.

Die Verlustprozente der trotz Schutzimpfung im Laufe eines Jahres ın natürlichem Rauschbrande erlegenen Tiere verkünden, dass nur ein Teil der Rinder genügend immunisiert wird, bezw. nur eine gewisse Widerstandsfähigkeit erreicht werden kann. Nach allem, was wir über lie Abstufungen künstlicher Immunisierung wissen, erscheint es selbstverständlich, dass eine wiederholte Schutzimpfung höhere Grade des Immunitätszustandes schaffen muss, als eine einmalige bezügliche Reaktion, vorausgesetzt, dass der Impfstoff genügend virulent ist; bei zweimaliger Verwendung schwächerer Impfstoffe kann allenfalls die Widerstandsfähigkeit geringer sein als wenn nur einmal mit stärkerem Virus geimpft wird.

Nach STREBEL hat sich beispielsweise die einmalige Impfung an der Schulter mit einem Impfstoffe, den ich im Wasserdampf präparierte, etwas stärker immunisierend gezeigt, indem von 34852 Tieren nachmals 111 Stück (= 0,32 %) an Rauschbrand umstanden, während von 325708 zweimal am Schweif geimpften Tieren 1245 (= 0,38 %), von 72607 mit Lyoner und Berner Impfstoff geimpften 351 (= 0,48 %) erlagen.

Verschiedene Probeimpfungen (HAFNER, COTTI, MC FADYEAN) haben gezeigt, dass bei doppelter Schweifimpfung nach Lyoner Methode nicht immer ausreichender Schutz gegenüber einer Kontrollimpfung gegeben ist und haben deshalb COTTI und ARLOING eine weitere Wiederholung der Inokulation empfohlen.

Dass von der Art der Ausführung auch der Schutz, den eine Impfung geben kann, abhängt, ist selbstverständlich. In dieser Richtung scheinen, wie STREBELS Mitteilungen andeuten, nicht selten willkürliche Abweichungen von der Vorschrift vorzukommen (z. B. ungleiche Dosierung, Zurücklaufen des Impfstoffs), die den Ausgang sehr beeinflussen und damit die Statistiken verschieben.

Die Prüfung des Immunitätszustandes bei Rauschbrand hat ihre Schwierigkeiten wegen der Unsicherheit der Bestimmung der tödlichen Minimaldosis.

ARLOING, CORNEVIN & THOMAS haben (l. c. S. 246) ausdrücklich bemerkt, dass man bei der Probeimpfung die Dosierung ins richtige Verhältnis zur Widerstandsfähigkeit der Tiere bringen muss, und dass man bei Kontrollimpfung der Schafe nicht über fünf Tropfen des frischen Fleischsaftes hinausgehen soll, beim Rinde

könne man bis zu zehn Tropfen injizieren. (Si l'on choisit le mouton, il ne faut pas dépasser la dose de cinq gouttes de virus naturel; si on opère sur le bœuf, ont peut arriver à dix gouttes.)

Dabei kommt es weiter darauf an, ob man den frischen Fleischsaft eines entbluteten oder umgestandenen Tieres, eines Impftieres oder eines natürlich verstorbenen Tieres hat, wie toxin- und sporenreich das Virus ist, und auch bezüglich der einzelnen Stämme des Rauschbrandes bestehen zweifellos Unterschiede. Die subkutane und die noch wirksamere intramuskuläre Impfung sind einerseits als eine forcierte Infektion anzusehen, welche dem natürlichen Infektionsmodus nicht gleichzusetzen ist. Bei größerer Dosierung (1—3 ccm) passiert es leicht, dass Tiere, welche schon einmal eine Kontrollimpfung überstanden haben, also als gutimmunisiert gelten können, doch noch dem Rauschbrande erliegen. Anderseits begegnet es nicht selten, dass gar nicht schutzgeimpfte Rinder verhältnismäßig hohe Dosen eines Fleischsaftes ganz unbehelligt vertragen, welcher anderen Rindern, sowie Meerschweinchen und Schafen prompt tödliche Rauschbranderkrankung brachte.

Ich habe solche individuelle Immunität öftere Male bei Dosierungen von sogar 5—20 ccm einer aus trockenem Fleischpulver gefertigten Impfemulsion an Jungrindern beobachtet, die als Kontrollrinder figurieren oder zu Unterrichtszwecken rauschbrandkrank gemacht werden sollten. Es kann also passieren, dass bei den Probeimpfungen die schutzgeimpften und die nichtschutzgeimpften Rinder am Leben bleiben, oder sogar einige schutzgeimpfte zu Grunde gehen und das Kontrollrind am Leben bleibt. Der Impfstoff war in letzterem Falle bewiesen virulent, aber die negative Disposition des Kontrolltieres machte einen Strich durch die Rechnung.

Auch Mc Fadyean machte bei Impfversuchen die Wahrnehmung, dass Kontrollrinder trotz gründlicher Inokulation mit notorisch virulentem Material gesund blieben.

Rauschbrandserum.

Im Jahre 1893 und weiterhin 1899 habe ich eine Reihe von Experimenten unternommen, welche zeigten, dass vom Schafe, von der Ziege, vom Pferde und Rinde sich ein Immunserum gegen Rauschbrand gewinnen lässt, wenn man diese Tiere durch intravenöse und auch subkutane Injektionen mit Virus (toxisch infektiösem Fleischsaft) entsprechend den von Behring, Ehrlich u. a. für Tetanus u.s.w. ausgearbeiteten Grundsätzen vorbehandelt. Das Blut der mit Rauschbrandfleischsaft traktierten Tiere wird schon nach wenigen Injektionen so gehaltreich an Antikörpern (z. B. wenn in 5—10 Impfungen ca. 50 bis 100 ccm verabreicht wurden), dass das Serum in der Dosis von 50, 20, 10 oder bloß 5 ccm Schafe (das beste Versuchstier) gegen eine sonst tödliche subkutane Impfung ($^1/_2$—1 ccm virulenten Fleischsaft) zu schützen vermag. Ein Höhertreiben der Immunität der serumliefernden Tiere gelingt leicht und verstärkt entsprechend die Schutzwirkung des Serums; doch ist der Uebergang zu größeren Dosen vorsichtig zu machen, da gelegentlich auch eine Ueberempfindlichkeit eintritt und die schon immunisierten Tiere einer subkutanen Impfung mit einem neuen Stamme Rauschbrandvirus oder bei größerer Dosis erliegen (besonders empfindlich ist die Ziege). Am besten scheint das Präparieren der Serumtiere durch kurz aufeinanderfolgende (alle 3—8 Tage) Impfungen

mit kleinen Portionen (5—20 ccm für Pferd und Rind) frischen Rauschbrandsaftes zu gelingen.

In ähnlichem Versuchsgange arbeitend, bestätigten DUENSCHMANN 1894 durch Versuch an Kaninchen, ARLOING 1900 und namentlich LECLAINCHE-VALLÉE 1901 durch Versuche an Schafen und Rindern die Möglichkeit einer Serumschutzimpfung gegen Rauschbrand. Letztgenannte Autoren konnten mit 1—5 ccm Pferde- und Ziegenserum auch Meerschweinchen gegen Impfrauschbrand immunisieren und konstatierten, dass die passive Immunität bei diesen kleinen Versuchstieren erst nach ca. 12 Stunden eintritt und nur etwa 8 Tage dauert. Eine Mischung von Virus und Immunserum im Verhältnis von 5 cg gepulvertem Fleischsaft und 1 ccm Ziegenserum oder 1—5 Tropfen frischen Saftes mit $^1/_2$—3 ccm Pferdeserum war wirkungslos; es wird also das Virus in genannter Todesdosis vom Serum neutralisiert (nicht bei größerer Todesdosis und anderem Verhältnis z. B. nicht bei 2 Tropfen Fleischsaft zu $^1/_2$ ccm Serum), aber die Melangeimpfung hinterlässt, wie LECLAINCHE-VALLÉE und auch ARLOING zeigten, keine Immunität.

Die effektive Schutzwirkung des Serums gegen eine innerhalb 1 bis 5 Tagen vorgenommene subkutane Impfung mit tödlichen Quantitäten Fleischsaft und der Umstand, dass bei solcher Nachimpfung mit lebenden Giftzellen die sonst kurzdauernde passive Immunität in eine solide aktive Immunität sich wandelt, giebt die Aussicht, dass eine Vorimpfung mit Serum und unmittelbar folgende Nachimpfung mit Virus zu einer praktischen Schutzimpfung verwertbar sei; es ließe sich dadurch wahrscheinlich die Gefahr und Zahl der Impfrauschbrandfälle wesentlich verringern. Nach meinen an Schafen vorgenommenen Versuchen ist dies in der That realisierbar und ARLOINGS Studien haben das Verfahren bereits so vervollkommnet, dass über das passendste Verhältnis der beiden Impfstoffe Direktiven gewonnen sind. Dasselbe richtet sich natürlich nach dem Titer der Serumart und nach der Virulenz der lebenden Giftzellen.

Von einem Serum, welches in der Dosis von 1 ccm $^1/_2$ ccm frisches Virus neutralisiert, braucht man zur Impfung eines Rindes 15—20 ccm und zur Nachimpfung 0,5 ccm Virus. Um die zur Impfung nötige Quantität Serum auf das Mindestmaß zu beschränken und Impfrauschbrand thunlichst auszuschließen, präparierte ARLOING zur Nachimpfung zwei abgeschwächte Vaccine, die etwas stärker als die gewöhnlichen Vaccine sind. Diesen beiden Impfstoffen gegenüber genügt vom Serum genannten Titers schon 0,1 ccm. Man würde also, um 10 Rinder zu immunisieren, nur 2 ccm brauchen und so impfen, dass jedes Rind zuerst 0,1 ccm Serum und dann gleich 0,01 ccm Virus I, nach einigen Tagen wieder 0,1 ccm Serum und Virus II an beliebiger Körperstelle subkutan erhält.

Solche Simultanimpfung lässt sich noch weiter variieren und kombinieren, z. B. auch mit der Methode THOMAS (Verwendung eines virusgetränkten Fadens). In der begründeten Annahme, dass die einzelnen Rauschbrandvirusstämme Unterschiede aufweisen und es Mittelformen zwischen malignem Oedem und Rauschbrand giebt, sowie wegen des Umstandes, dass man es in Rauschbranddistrikten und bei sog. Impfrauschbrandfällen häufig auch mit Wundbrand (Geburtsrauschbrand) zu thun hat, habe ich eine ambovalente oder plurivalente Schutzimpfung probiert. Es wurden durch fortlaufende intravenöse Injektionen mit diversen Stämmen genannter Infektionserreger (bezw. Fleischsaft von Rauschbrand, Wund-

brand, Geburtsrauschbrand, Gasphlegmone u. s. w.) Rinder immunisiert. Das Blutserum des derart präparierten Tieres immunisierte in der That bei einer Dosis von 20—50 ccm Schafe gegen eine subkutane Impfung von $^1/_2$ ccm eines frischen virulenten Fleischsaftes, der die eine oder andere Bazillenart oder alle die betreffenden Sorten Infektionserreger so reichlich enthielt, dass Kontrollschafe bei der im Gemisch halben Dosis prompt verstarben. Zur Nachimpfung kann die Modifikation gewählt werden, einen mit den Sporen vieler Stämme Rauschbrand und Wundbrand getränkten Faden unter die Haut zu ziehen oder bezügliche gemischte Trockenpulver zu verwenden.

Es sind über die Frage ob eine für Rauschbrand erzielte Immunität auch gleichzeitig gegen Wundbrand besteht und umgekehrt schon von DUENSCHMANN und KITASATO Experimente angestellt worden; DUENSCHMANN erhielt vom Kaninchen ein sowohl gegen Rauschbrand wie gegen Wundbrand immunisierendes Serum, KITASATO dagegen sah die gegen Rauschbrand immunisierten Meerschweinchen bei der Kontrollimpfung mit malignem Oedem erliegen. Der positive Erfolg DUENSCHMANNS erklärt sich, wie LECLAINCHE-VALLÉE darlegen, daraus, dass der Fleischsaft an Rauschbrand verendeter Meerschweinchen rapid von Oedembazillen bevölkert wird, und wenn man Tiere mit solchem Safte behandelt, so werden sie gleichzeitig gegen beide Infektionen immunisiert, liefern also ein Serum, welches ebensowohl gegen Rauschbrand, wie gegen Wundbrand zu schützen vermag. KITASATO hingegen arbeitete mit Reinkulturen des Rauschbrandbacillus, daher seine Versuchstiere nur gegen diesen immunisiert wurden. Mehrfach wiederholte, mit Oedembazillen verschiedener Herkunft (vom Pferd, Meerschweinchen, Menschen) unternommene Versuche von LECLAINCHE-VALLÉE hatten immer das Ergebnis, dass Meerschweinchen, welche mit großen Dosen (5—10 ccm) Rauschbrandserum gegen Rauschbrand immunisiert waren, durch einen Tropfen septische Flüssigkeit (malignes Oedem) ebensoschnell getötet wurden wie nicht vorbehandelte Tiere (24 Stunden nach der Serumimpfung kontrollgeimpft). Auch Tiere, welche mittelst pulverisierter Rauschbrandvaccins oder Reinkulturen des Rauschbrandes immunisiert waren, erlagen der Impfung mit Wundbrand.

Das Rauschbrandimmunserum kann auch kurativ lebensrettende Wirkung äußern (eig. Vers.), nach ARLOING besonders bei intravenöser Applikation noch 9 Stunden nach der Impfung mit Virus, nicht mehr wenn 12 Stunden verstrichen sind.

Ehe die hier besprochenen Serumimpfungen in die Praxis eingeführt werden, sind selbstverständlich noch ausgedehnte Probeversuche nötig.

Schutzimpfung mit Toxinen.

Nachdem es, wie DUENSCHMANN und ROUX gezeigt hatten, naheliegend war, dass das wirksame Prinzip der Rauschbrandbazillen in dessen Toxizität beruhe und die immunisierende Reaktion durch Wirkung solcher toxischer Substanzen herbeigeführt werde, habe ich 1899 dem Gedanken Ausdruck verliehen »es sei nur eine Frage der Zeit, dass eine ungefährliche Toxin- oder Serumimpfung auch beim Rauschbrande die anderen Methoden ablöst« *).

*) Die Erwähnung dieses auf Grund einiger Versuche gehegten Gedankens erlaube ich mir nur, weil SCHATTENFROH in einer Publikation (Sep.-Abz. S. 3) irrtümlich aber eigens hervorhebt, dass in keiner meiner Arbeiten von der Giftproduktion der Rauschbrandbazillen die Rede sei (vergl. a. Monatsh. f. Tierheilk., 1896, Bd. 8).

Diese Idee wurde vor kurzem durch hochinteressante von GRASSBERGER & SCHATTENFROH ausgeführte Studien der Verwirklichung nähergebracht. Es gelang beiden Forschern zunächst durch passende Zusammensetzung der Nährbouillon (Zusatz von vergärenden Substanzen, wie Zucker und milchsaurem Kalk) sowie durch Ergründung einiger biologischer Besonderheiten des Infektionserregers die Bedingungen zu eruieren, unter denen der Rauschbrandbacillus zu außerordentlich üppigem Wachstum und starker Toxinbildung in den künstlichen Kulturen sich anschickt.

Es haben weiters GRASSBERGER & SCHATTENFROH ein Verfahren ausfindig gemacht, welches die bei den üblichen Filtrationsmethoden sich ergebenden Verluste des Toxingehaltes der Filtrate ausschaltet, indem sie statt der das meiste Toxin zurückhaltenden Filter Klärpulver verwenden; deren Benutzung befreit die Bouillonkultur von den lebenden Keimen ohne den Toxingehalt der keimfreien Flüssigkeit wesentlich zu mindern. Mit den reinen Giftlösungen, die in bestimmten Dosen bei Verimpfung die typischen anatomischen Veränderungen des Rauschbrandes (mit Ausnahme der nur von lebenden Bakterien verursachten Gasbildung) hervorrufen und tödlich giftig wirken, somit das echte Rauschbrandtoxin enthalten, konnten GRASBERGER & SCHATTENFROH bei geeigneter Dosierung eine Giftfestigung insbesondere beim Rinde erzielen. Bereits nach einmaliger Injektion, vorausgesetzt, dass stärkere Reaktionserscheinungen eingetreten waren, erwarben die Rinder einen merkbaren Schutz vor dem Rauschbrandtoxin, der sich nach 2 bis 3maliger Wiederholung der Behandlung in steigender Dosis wesentlich verstärken ließ. (Bei Meerschweinchen war eine Giftfestigung durch Toxinbehandlung nicht zu erreichen.)

Der Laboratoriumsversuch hatte die Hoffnung erweckt, dass es möglich sei, durch solche alleinige Toxinbehandlung Rinder gegen Rauschbrand widerstandsfähig zu machen und glaubte SCHATTENFROH eines Serums entraten zu können (Oesterr. tierärztl. Centralbl. v. 10. VIII. 1902); als aber die Sache in der Praxis versucht wurde, schlug sie ganz fehl (von 306 Impflingen gingen 23 an der Giftwirkung zu Grunde und erkrankten 40—50 Stück schwer). Daher beschritt GRASBERGER & SCHATTENFROH den Weg, doch ein Immunserum zu Hilfe zu nehmen.

LECLAINCHE-VALLÉE, sowie ARLOING war es schon aufgefallen, dass das Rauschbrandvirus in vitro bei Mischung mit Immunserum (in passendem Verhältnis) neutralisiert werde, das gleiche beobachteten GRASBERGER & SCHATTENFROH bei Zusammenbringung ihrer Giftlösung mit einem durch Toxinbehandlung der Tiere gewonnenen, deshalb als antitoxisch bezeichneten Serums*).

Während aber die genannten französischen Autoren Gemische von Serum und toxischer Kultur überhaupt wirkungslos, also auch keine Immunität gebend fanden, sind SCHATTENFROH & GRASBERGER zu Resultaten gekommen, nach welchen unschädliche neutrale Gemische von Serum-Toxinlösung eine aktive Immunisierung von Schafen und Rindern (auch bei Kaninchen gelungen) in Aussicht stellen. Die mit Toxinserum behandelten Tiere zeigten sich monatelang giftfest und liefern selbst ein antitoxinhaltiges Serum, haben also nicht

---

*) Letzteres ist nach Wirkungsart im Prinzip wohl dasselbe wie ein mittelst virulenter Fleischsaft- und Kulturimpfungen erlangtes antitoxisch-baktericides Serum, s. oben.

bloß passive Immunität erfahren, sondern eine immunisierende Reaktion durchgemacht.

Die für die Praxis in Betracht kommende Frage, ob die also immunisierten Tiere auch gegen Rauschbrandinfektion (also gegen lebende Giftzellen) widerstandsfähiger werden, konnte wegen der Schwierigkeit der Kontrolle (individuelle Ungleichheiten, s. oben) vorläufig nicht sicher entschieden werden. Ein Versuch am Rinde lehrte, dass ein Tier, welches bereits stärkeren Giftschutz besaß, trotzdem einer künstlichen Infektion mit Fleischsaft erlag (l. c. S. 78). Beim Schafe schien das Ueberstehen der Impfung größerer Giftmengen gegen Impfrauschbrand zu schützen, andererseits wurde aber auch bei Anwendung von Gemischen kein Impfschutz (gegen lebendes Virus) beobachtet (S. 80).

Bei Meerschweinchen brachte weder die Toxinimpfung noch die Toxinserummischung Schutz gegen Infektion, sondern nur das Immunserum allein war imstande auch diesen Tieren Resistenz zu verleihen. Es muss daher das Ergebnis einer größeren Reihe von Impfungen an solchen Rindern, welche im Weidegang der tellurischen Ansteckung ausgesetzt sind, abgewartet werden; in dieser Richtung ist in Oesterreich bereits begonnen worden, die Methode GRASBERGER & SCHATTENFROHS bei Weidevieh zu probieren. (Statt des Serumtoxingemisches [Melangeimpfung] kann vielleicht eine heterotope [getrennte], d. h. gleichzeitig an zwei verschiedenen Stellen applizierte Impfung von Giftlösung und Serum [auch Simultanimpfung genannt] dienlich sein [d. Ref.].) Da die Giftlösung sich exakter dosieren lässt, dürfte, wofern thatsächlich die gewünschte Resistenz gegen Infektion eintritt, die von GRASBERGER & SCHATTENFROH gefundene Modifikation einen großen Fortschritt und ein sehr praktisches Verfahren vorstellen, zumal die Giftlösung und das Serum anscheinend wenig teuer sich herstellen lässt und die Applikation an der Schulter sehr bequem ist. Ob man mit einem durch Toxinbehandlung präparierten Serum präventiv impft und hernach eine Giftlösung einspritzt oder mit einem durch toxischvirulente Fleischsaftinfektionen vom Rind, Pferd u. s. w. gewonnenen Serum präventiv impft und dann heterotop gleichzeitig mit ARLOINGschem Vaccin oder mit einer kleinen Portion Fleischsaft nachimpft, wird sich ziemlich gleichbleiben. In beiden Methoden wird das Risiko der Impfrauschbrandfälle, wofern das Immunserum hochwertig genug ist, wesentlich verringert oder ist überhaupt das Verfahren ungefährlich geworden.

Vor kurzem hat GALTIER (Journ. de Lyon, 31. Aug. 1903, Referat: Bull. vétér., v. L. Mallet, 15. Oktob. 1903) mitgeteilt, dass durch Mischung mit LUGOLscher Jodlösung das Rauschbrandvirus zu einem Schutzimpfungsstoff modifiziert werden könne.

Bei einer in Argentinien vorkommenden unter dem Namen la mancha dort bekannten Infektionskrankheit der Rinder fanden LIGNIÈRES & BIDART einen Bacillus, welcher eine Mittelstellung zwischen den Rauschbrand- und Wundbranderregern einnimmt und dessen Eigenschaften solcher Art sind, dass Impfungen mit Kulturen u. s. w. dieses Bacillus auch gegen den Rauschbrand dienlich sein sollen (1903).

Litteratur.

ARLOING, CORNEVIN, THOMAS, Le charb. sympt. du bœuf, Paris (Asselin & Houzeau, 1887, 2. éd.). Diverse Einzelaufsätze: Compt. rend., 1882, 1883; Rec. de méd. vétér., 1880, 1881, 1883, 1884; Journ. de méd. vétér. de Lyon, 1882, 1883.

ɪLOING, Serotherapie d. ch. sympt. Compt. rend., t. 130, 26. fév. 1900 et 9. avril; t. 131, p. 319. Soc. d. scienc. vétér. de Lyon, 1900, Nr. 6.

ɔHM, Woch. f. Tierheilk. u. Viehzucht, Bd. 37, Nr. 51.

ɪENSCHMANN, Ann. Pasteur, 1894, t. 8, p. 403.

ɔ FADYEAN, Journ. of comp. pathol., 1891, März u. Dezemberheft.

ɪASBERGER & SCHATTENFROH, Ueber das Rauschbrandgift. Leipzig u. Wien 1904 (Fr. Deutickes Verl.).

ɪILLOD & SIMON, Rec. vét., 1892, p. 323.

ɪFNER, Badische tierärztl. Mitt., 1887, Nr. 2.

ɪSS, Bericht d. Veterin.-Kongr. z. Bern 1895.

ɪTT, Der Rauschbrand, Centralbl. f. Bakt., 1887, Nr. 23. Beitr. z. Schutzimpf., Deutsche Ztschr. f. Tierm., Bd. 13. 1887. Vers. über einmalige Rauschbrandschutzimpf. II. Ser., Jahresber. d. Tierarzneisch. München 1886/87. Abschwächung durch ström. Wasserdämpfe, Centralbl. f. Bakt., 1888, Bd. 3, Nr. 48. Sammelreferat mit Origin.-Mitteil. Monatsh. f. prakt. Tierheilk. (Stuttgart, Enkes Verlag), 1893, Bd. 4; 1896, Bd. 8; 1901, Bd. 13. Impf. m. Reink., 1894, Bd. 5. Serumimpf., 1899, Bd. 11. Bemerkungen z. d. Art. Stiebels, Schweiz. Arch., 1899, Bd. 41, S. 240: Woch. f. Tierh. u. Viehz., 1898, Nr. 12. Sitzber. d. Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol., München 1893, 3. Heft.

ɪTASATO, Ztschr. f. Hyg., 1889, Bd. 6, S. 105f.

ɪCLAINCHE-VALLÉE, Les accidents conséc. aux vaccinations. Ann. Past., 1902 août). Étude comp. d. vibr. sept. et de la bact. d. Charb. symp. Ann. Past., 1900; Rech. exp., ibid.

ɪGNIÈRES & BIDART, Charkots Arch. de méd. expér. Paris 1903, juillet, Nr. 4.

ÖRGAARD, Blackleg in the Unit. St. Rep. of the Bureau of Anim. Ind. p. 1898. Washington D. C. Weitere Notizen, ibid., 1900, 1901.

OCARD-LECLAINCHE, Les malad. microb. des animaux. III. édit., Paris 1903 (Masson Edit.).

OUX, Ann. Past., 1888, II, p. 49.

ɪHATTENFROH, Tierärztl. Centralbl. (Oesterreich), 1902, Nr. 28.

PERK, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1886, Nr. 17, 18.

ɪCHANKA, Oesterr. Revue u. Monatsschr. f. Tierheilk., 1886—92.

TREBEL, Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1898, Nr. 1 u. 2. Schweizer Arch. f. Tierheilk., 1883—1892, Bd. 34, S. 265; 1896, S. 269; 1899, S. 110.

ɪHEILER, Schweizer Arch., 1898, S. 103.

ɪHOMAS, La vacc. d. l. charb. sympt. Repertoire de police sanitaire, 1900, p. 31. Separatprospekt d. Verf. 1897 u. 1900.

XXIV.

Immunität bei Rotz.

(Malleïn.)

Von

Dr. A. Wladimiroff,

wirkl. Mitglied des Kaiserl. Institutes für experimentelle Medizin zu St. Petersburg.

Die Ueberschrift dieses Kapitels entspricht nicht ganz seinem Inhalte. Es wäre vielleicht richtiger, ihn in die Worte **experimentelle Erfahrungen über den Rotz** zusammenzufassen; denn wir müssen einerseits an der Hand der Immunitätslehre auch gewisse Fragen über die Virulenz der Rotzbazillen, ihre Toxine u. s. w. besprechen, welche wir im zweiten Bande dieses Werkes nur gestreift haben; andererseits bildet das Malleïn, wenn auch den praktisch interessantesten Teil, so doch immerhin nur einen Teil des Abschnittes über die Diagnose des Rotzes.

Folgende Uebersicht des hier behandelten Materiales möge dem Leser die Orientierung in diesem Kapitel erleichtern.

I. Immunitätslehre beim Rotz.
- A. Natürliche Immunität resp. Empfänglichkeit.
- B. Beeinflussung der natürlichen Empfänglichkeit:
  1. durch Ueberstehen der Krankheit,
  2. durch Impfungen mit Rotzvirus,
  3. durch Toxine,
  4. durch spezifisches Serum,
  5. durch heterogene Substanzen.

II. Die Rotzdiagnose.
- A. Bakteriologische Diagnose,
- B. Diagnostische Impfungen,
- C. Malleïn,
- D. Diagnostische Injektionen heterogener Substanzen,
- E. Agglutination,
- F. Präzipitation.

I. Immunitätslehre beim Rotz.

A. Natürliche Immunität resp. Empfänglichkeit.

1. **Natürliche Immunität** gegen Rotz ist nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse nur zwei **Säugetierarten eigen:** dem **Rind** und der **Hausratte**.

Spontane Erkrankung des Rindes am Rotz ist noch niemals beobachtet ·orden, aber auch die Infektionsversuche schlagen meist völlig fehl ꞔENAULT & BOULEY[227], GERLACH[87], CADÉAC & MALET[40], PREUSSE[213] RETTNER[212]) oder haben höchstens eine in Heilung ausgehende lokale ffektion (HERTWIG, SACHAROFF, MARCONE) zur Folge.

Von der Unempfänglichkeit der Ratten hat sich LÖFFLER experi- ıentell überzeugt.

Unter den Vögeln ist spontane Erkrankung am Rotz bisher nicht emerkt worden. Gegen Infektion mit Reinkulturen verhalten sich änflinge (LÖFFLER) und Hühner (LÖFFLER, CADÉAC & MALET[40], ACHAROFF[235]) ganz indifferent. Die Tauben reagieren nach Angaben er genannten Autoren mit örtlichen Veränderungen; zu einer Allgemein- ıfektion kommt es jedoch nicht, selbst nach Einführung des Rotzvirus ı die Blutbahn oder in die Bauchhöhle.

Ein eigenes Verhalten dem Bac. mallei gegenüber zeigen die Frösche, ıdem sie selbst zwar nicht nachweisbar am Rotz erkranken, wohl ber die Bakterien bis zu 55 (SACHAROFF[235]) und 68 (SCHANTYR) Tagen ›bend in ihrem Organismus konservieren können.

Beiläufig sei erwähnt, dass CAO das Schicksal verschiedener Bak- :rien im Darm von Insekten und zwar von Käfern: Tentyria sardoa, ꞁlaps mucronata, Pimelia bifurcata, P. sardoa (SOLLIER) und von Peri- laneta orientalis, der gemeinen Küchenschabe, studierend unter nderem konstatiert hat, dass die Rotzbakterien den Darm lebend und irulent durchwandern.

2. Mit Ausnahme des Rindes besitzen alle unsere Haustiere eine rößere oder geringere **Empfänglichkeit** für den Rotz und ebenso auch ie übrigen Säugetiere, welche bisher in dieser Richtung geprüft worden nd. Die nicht immer vorhandene Uebereinstimmung der Autoren über ese Frage ist auf die schwankende Virulenz des verwendeten Impf- ateriales, auf individuelle Verschiedenheit der Versuchsobjekte, sowie ıf die Abweichungen im Infektionsmodus zurückzuführen.

Die Einhufer stellen das weitaus größte Kontingent an spontan ·krankenden Tieren, obwohl gerade das Pferd nicht zu den aller- npfänglichsten gerechnet werden kann, da der Rotz bei ihm häufiger ıronisch verläuft als akut. Beim Esel dagegen nimmt die Krankheit fast ısnahmslos einen akuten Gang; auch beim Maultier ist die akute und ıbakute Form häufiger als beim Pferde (NOCARD & LECLAINCHE).

Von den Wiederkäuern kommen hier nur Schafe, Ziegen und amele in Betracht; über andere Arten dieser Ordnung liegen keine eobachtungen vor.

Die Schafe stehen den Rindern insofern am nächsten, als Spontan- ꞅkrankung an Rotz unter ihnen nicht vorzukommen scheint; selbst die ünstliche Infektion ist Forschern wie VIBORG[285], RENAULT & BOULEY[227] n der Versuchsreihe von 1842) und HERTWIG nicht gelungen, auch ·ERLACH 1869 hatte einen Misserfolg zu verzeichnen. In den Fällen nn, wenn die Impfung anschlägt, tendiert das Leiden zu chronischem erlauf (CSOCOR — über 4 Wochen, RENAULT & BOULEY (1840)[226] — 5 und Monate, GERLACH[87] — $7^1/_2$ Monate), obwohl offenbar auch akuter otz nicht ausgeschlossen ist (GERLACH 1869 — 15 Tage, PENCHU — bis 10 Tage). In letzterem Falle kann es bei Schafen zu genera- ›iertem Rotz kommen; die meisten der genannten Autoren, sowie ͻLLINGER beschreiben jedoch vorwiegend nur Affektionen der Nasen- bleimhaut und der Kehlgangsdrüsen.

Die Ziegen sind bei weitem empfänglicher für Rotz. Schon unter natürlichen Bedingungen können sie durch rotzige Pferde (nach ERCOLANI, KARSTEN-HARMS und KOCH) oder deren Stallräume (TRASBOT) angesteckt werden. Zwar gelingt auch bei ihnen die künstliche Injektion nicht immer wie der Versuch von GERLACH[86], zum Teil derjenige von HERTWIG zeigen, und ich aus eigener Erfahrung bestätigen kann, jedoch liegen andererseits genügende positive Resultate vor (PRINZ, WIRTH, HERTWIG, BOLLINGER[22], VISEUR, TRASBOT[272]), aus denen wir unter anderem auch ersehen, dass der Rotz bei Ziegen vorwiegend akut verläuft, wobei außer der Nasenhöhle meist auch die Lunge in Mitleidenschaft gezogen wird.

Beim Kamel ist ein sicherer Fall von Ansteckung durch ein rotziges Pferd von PETROWSKY[200] beschrieben worden. Das Tier ging in 21 Tagen ein und zeigte bei der Sektion Knötchen und oberflächliche Geschwüre auf der entzündeten Nasenschleimhaut, hämorrhagische Lungenherde, Milztumor. Zwei andere, der gleichen Ansteckung ausgesetzte Kamele blieben gesund*). Schon vor dieser Beobachtung war es DSHUNKOWSKY in unserem Institut gelungen, bei einem Kamel durch subkutane Impfung akuten Rotz zu erzeugen. Sofort nach der Infektion begann die Körpertemperatur zu steigen, erreichte am 4. Tage 40° C und blieb hoch bis zu dem am 13. Tage erfolgten Tode. Außer Infiltration und käsigen Herden an der Impfstelle mit sich daran schließender Lymphangoïtis und Lymphadenitis, wurden Pleuritis, pneumonische Herde und Knötchen in der Lunge gefunden. Die katarrhalisch affizierte Nasenschleimhaut trug zwar keine Geschwüre oder Knötchen, enthielt aber in ihrem Sekret reichlich Rotzbazillen. Das Blut war bakterienfrei.

Betreffend die Vielhufer liegen nur Erfahrungen über das offenbar sehr wenig für Rotz empfängliche Schwein vor. Von den älteren Forschern berichtet nur SPINOLA über einen gelungenen Impfversuch. VIBORG[285] sowie RENAULT & BOULEY[226] erzielten nur negative Resultate. GERLACH[86] sah bei 3 an der inneren Schenkelfläche infizierten jungen Schweinen die in der ersten Woche entstandenen Schwellungen an der Impfstelle und an den Leistendrüsen nach 12—14 Tagen wieder schwinden, und nur bei einem dieser Tiere fand sich noch nach $^3/_4$ Jahren als Residuum unter der Haut ein wallnussgroßer Knoten, dessen Natur jedoch nicht sicher festgestellt worden ist. Die späteren Versuche legen klar, dass bei gesunden kräftigen Schweinen Rotz auf dem üblichen Wege in der That nicht erzeugt werden kann. Entweder muss das Versuchstier bereits dekrepid sein, um der Infektion zu erliegen (CADÉAC & MALET[39]), oder das Virus muss in besonders empfängliche Organe eingeführt werden; so gingen beide Ferkel, welche SACHAROFF[235] in die vordere Augenkammer impfte, in 4—5 Tagen an allgemeinem Rotz ein, und ebensoschnell eines von zwei Tieren, denen er die Kultur durch Einstich in die Lunge gespritzt hatte. Subkutane

*) Neuerdings hat PETROWSKY[201] weitere ausführliche Mitteilungen über seine Versuche an Kamelen (Camelus bactrianus und C. dromedarius) gemacht. Die Tiere erkrankten in allen (8) Fällen durch kürzeres oder längeres Zusammenleben mit manifest-rotzigen Pferden an Mallens und gingen in 8—80 Tagen daran zu Grunde. Die Ansteckung von Kamel zu Kamel kam nicht konstant zustande. Nach Impfungen von Reinkulturen (subkutan, in die Nasenschleimhaut und intravenös) trat immer (4 Tiere) akuter Rotz ein. Fütterungsversuche blieben erfolglos.
Aus derselben Arbeit PETROWSKYS geht hervor, dass es ihm gelungen ist bei einer Steppenantilope (Antilope saiga) durch subkutane Kulturimpfung in 2 Monate zum Tode führenden, generalisierten Rotz hervorzurufen.

Injektionen waren dagegen immer nur von unbedeutenden lokalen Veränderungen gefolgt. Bei den gefallenen Tieren konnten die Rotzbazillen aus allen Organen kultiviert werden.

Unter den Raubtieren ist die Familie der Katzen in hohem Grade für Rotz empfänglich, bedeutend weniger diejenige der Hunde. Von den übrigen Tieren dieser Ordnung kommen noch die sehr empfindlichen Igel in Betracht. »Ueber den Rotz bei Bären liegt nur eine kurze Notiz von LEISERING vor.«[155] Es handelte sich um Ursus maritimus.

Bei den Katzen kommt unter natürlichen Verhältnissen die Krankheit durch den Genuss von Fleisch rotziger Pferde zustande, wie GERLACH[86] und HERTWIG an sogenannten Anatomiekatzen konstatiert haben. Schon die ersten Impfversuche von LEISERING (1864) und CHRISTOT & KIENER (1888), sowie die ersten Fütterungsversuche von HERTWIG (1874) ließen erkennen, dass die Katzen außerordentlich leicht der Ansteckung mit Rotz erliegen. BOUCHARD, CAPITAN & CHARRIN bestätigten diese Thatsache, und die Schule von Charkow (LISSITZYN, MALZEFF[163] u. a.) kultivierte und verbreitete späterhin besonders in Russland die Impfung von Katzen mit rotzverdächtigen pathologischen Produkten zu diagnostischen Zwecken. Freilich gelingt die Infektion nicht bei allen Individuen, wie schon aus der Arbeit von KRAJEWSKY (1882)[129] hervorgeht. Kommt jedoch die Erkrankung zustande, so verläuft sie mit seltenen Ausnahmen sehr akut. MARIE[170] hat nach den Angaben einer Reihe von Autoren (LISSITZYN, MALZEFF[163], MIKRUKOFF, NONIEWICZ[191], POTAPENKO[208], WAGANOFF[289] u. a.) über 171 Fälle von Impfrotz bei diesen Tieren zusammengestellt, wobei sich unter anderem erwies, dass der Tod in 13% nach 1—5 Tagen, in 63% nach 6—10, in 12% nach 11—15, in 4% nach 16—20 Tagen eingetreten war. Bei den meisten Katzen folgt der Rotzinfektion zunächst ein Schanker an der Impfstelle, darauf aber Affektion der Nasenhöhle, der Lungen, der parenchymatösen Organe, häufig Arthritis und Hodenschwellung. Die Generalisation geht so schnell vor sich, dass man bisweilen schon am 2. Tage nach der Impfung die Rotzbazillen im Blute (MARIE[169]), noch sicherer in Milz und Leber (ANDRIANOPOLIT) nachweisen kann.

Löwen, Tiger und Leoparden erkranken in den Menagerieen an Malleus, wenn sie mit dem Fleisch rotziger Pferde gefüttert werden. Ein solcher Fall ist zuerst von LEISERING (1864) an einer Löwin konstatiert worden. Seidem ist die Zahl analoger Mitteilungen bedeutend gewachsen: BASSI (4 Fälle), ULLRICH (2 Fälle), DE SILVESTRY (5 Fälle), VINCENZO BRIGIDI[35] (7 Fälle), HERTWIG (4 Fälle), BENJAMIN (1 Fall), DUFFAUT (6 Fälle), WAGANOFF[290] (1 Fall), ABOLENSKY (3 Fälle). Außerdem hat BENJAMIN 2mal, ABOLENSKY 1mal Rotz an Tigern festgestellt, und letzgenannter Autor ebenso 1mal an einem Leoparden. Die Krankheit verläuft bei diesen Tieren im wesentlichen ganz ebenso wie bei den Hauskatzen, meist akut und über den ganzen Organismus generalisiert. Klinisch fallen gewöhnlich zunächst Nasenausfluss, Hautschwellungen und Geschwüre auf und leiten den Verdacht auf Rotzinfektion

Die Hunde zeigen dem Rotz gegenüber ein eigenartiges Verhalten. Dass sie überhaupt der Rotzinfektion zugänglich sind, ist schon in der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts erkannt worden (BURGESS, RENAULT, LEBLANC[143], KLENKE), jedoch ist der Grad ihrer Empfänglichkeit ein sehr wechselnder. Bei großen Versuchsreihen finden sich immer Exemplare, welche auf die Impfung überhaupt nicht reagieren (RENAULT &

BOULEY[227], DECROIX[55, 56], v. CHELCHOWSKI[45], GRÜNWALD[90]). In der Mehrzahl der Fälle haftet die Infektion zwar, geht aber in Heilung aus (ST. CYR & DELARBEYRETTE, GERLACH[86], HERTWIG, GALTIER[81], KRAJEWSKY[129], LAQUERRIÈRE[139], SERZALOFF u. a.); es kommt dann entweder nur zur Bildung von schankrösen Abszessen am Applikationsort des Virus, welche in 3—6 Wochen vernarben, oder es treten zeitweilig sekundäre Hautgeschwüre, Drüsenschwellungen, eventuell auch Nasenausfluss hinzu. Wie schon GALTIER[81] richtig vermutet und TRASBOT[274] sowie BALIZKY experimentell nachgewiesen haben, handelt es sich trotz des günstigen Ausganges um eine Allgemeininfektion mit Knötchenbildung in den inneren Organen; aber auch scheinbar unveränderte Organe können Rotzbazillen beherbergen, welche dort 6—8 Monate lang ihre Lebensfähigkeit bewahren (BALIZKY). In anderen Fällen (nach IZKOWITSCH 12 %) führt die Infektion zum Tode (PÜTZ, REUL, DECROIX[56] u. a.), was STRAUS in Abhängigkeit von der eingeführten Bakterienmenge zu stellen geneigt ist, während TRASBOT[273], MOLKENTIN u. a. die geringere Widerstandsfähigkeit junger oder dekrepider Hunde für die Ursache halten. Ist der Verlauf akut, so dominieren Fieber, Hautgeschwüre, Affektion der Nasenschleimhaut; bei protrahiertem Verlauf gesellen sich Konjunktivaleiterungen, Gelenkentzündung, Durchfälle, Abmagerung hinzu. Spontane Erkrankung der Hunde am Rotz gehört offenbar zu den Seltenheiten. LAFOSSE und PÜTZ haben sie durch Zusammenleben mit rotzkranken Tieren entstehen sehen, in den übrigen beschriebenen Fällen (NORDSTRÖM, HAMONT, TRASBOT[273], MESNARD) handelte es sich um Ansteckung durch Genuss malleösen Fleisches. Bemerkenswert in dieser Beziehung ist die von KRASNOWSKY beobachtete Masseninfektion in einer Meute von 28 Hunden, welche vom Kadaver eines krepierten Esels gefressen hatten, worauf 10 Tiere, und zwar nur die jungen oder geschwächten, an Rotz erkrankten und eingingen.

Ob der Wolf in seinem Verhalten zum Rotz dem Hunde gleicht, ist noch unentschieden. v. CHELCHOWSKI[46] glaubt an einer Wölfin einen Fall von Fütterungsrotz gefunden zu haben, der mit Genesung endete.

Was den Igel, Erinaceus europaeus, betrifft, so hat KITT[117] dessen große Empfänglichkeit für Rotz durch kutane Verimpfung von Reinkulturen auf halbwüchsige Exemplare bewiesen. Die Tiere gingen nach 6—14 Tagen mit Hautgeschwüren, Milztumor, Knötchen in Milz, Lunge (Leber) und mit Rotzbazillen im Blute ein. An Hoden, Nieren, Kopf wurden keine Veränderungen gefunden.

Die Ordnung der Nager bietet insofern ein besonderes Interesse, als sie eine große Anzahl kleiner, zu Laboratoriumsversuchen geeigneter Arten enthält.

Die Kaninchen stehen in ihrem Verhalten zum Rotz den Hunden ziemlich nahe. Obwohl auch bei ihnen vereinzelte Fälle von spontaner Infektion durch Zusammenleben mit rotzkranken Tieren beobachtet wurden (RIVOLTA, BOLLINGER[21]), so sind sie doch nicht besonders für diese Krankheit empfänglich. Nachdem der erste Impfversuch SCHILLINGS (1821) am Kaninchen positiv ausgefallen war, wollte er RENAULT & BOULEY[227] und GERLACH[86] nicht gelingen; SIEGMUND und BRIGIDI[38] übertrugen wieder mit Erfolg Rotz (vom Menschen) auf Kaninchen. Die Mehrzahl der Forscher nun, welche diese Tiere zur Verimpfung malleösen Nasenschleimes, Eiters und dergleichen benutzt haben, mussten erkennen, wie ungleichmäßig dieselben hierauf reagieren (COLIN, REUL, UNTERBERGER, FRIEDBERGER, GALTIER[80], SCHÄFER, MOLKENTIN u. a.), und

lbst die Injektion von Reinkulturen zieht nicht immer mit Sicherheit ie Ansteckung nach sich (BABES[10], SACHAROFF[235]). — In einer großen ızahl von Fällen kommt es nur zur Bildung eines schankrösen Gehwüres an der Impfstelle, welches nach kürzerem oder längerem Beınde vernarbt (SCHILLING, LÖFFLER, KITT[116], STRAUS[267]); wenn aber r Rotzprozess nicht lokalisiert bleibt, so treten die üblichen Erscheingen, wie Affektion der Nasenschleimhaut, Drüsenschwellungen, ıötchenbildung in Lunge, Leber, Milz hinzu (COLIN, BOLLINGER[21], ITERBERGER, FRIEDBERGER, KITT[116] u. a.). Die Krankheit dauert -57 Tage (SACHAROFF[235]), kann sich aber bis zu 90 und 130 Tagen ıziehen (BOLLINGER[21]). — Besonders zu bemerken ist es, dass gerade i Kaninchen bisweilen die septikämische Form des Rotzes beobachtet rd (FINGER, GAMALEÏA, BABES[10]), bei der die Tiere mit Rotzbazillen Blute und in den Organen zu Grunde gehen, bevor es zur Bildung n Knötchen kommt. Vielleicht sind zum Teil hierauf die scheinbaren sserfolge von PÜTZ und SIEDAMGROTZKY zurückzuführen, welche die ıninchen nach Infektion mit rotzigen tierischen Produkten an Septimie fallen sahen.

Das Meerschweinchen ist gegenwärtig für den Rotz das Impfr par excellence, da es für diese Krankheit außerordentlich empfängh, in Laboratorien leicht zu halten und relativ resistent gegen zufällige ptische Infektion ist. CHRISTOT & KIENER und PEUCH hatten bereits ıige erfolgreiche Uebertragungsversuche auf diese Tiere ausgeführt, ; LÖFFLER in klassischer Darstellung seine Erfahrungen der Oeffenthkeit übergab, welche er durch Subkutanimpfungen an einer Reihe n 85 Tieren gewonnen hatte. Zu dem von LÖFFLER geschilderten lde des Rotzes bei Meerschweinchen haben von den späteren Unterchungen nur noch diejenigen von STRAUS[266], der die Folgen der traperitonealen Infektion studierte, etwas wesentlich Neues hinzugefügt. ichstens wäre noch die zuerst von Kitt[122] gemachte Beobachtung zu wähnen, dass einzelne Meerschweinchen eine — dieser Art sonst nicht ;ene — Resistenz gegen Impfrotz an den Tag legen. — Nach subtaner Infektion gehen die Tiere meist nach 3—6 Wochen zu Grunde; ut verlaufende Fälle bilden die Ausnahme und noch seltener tritt der d erst nach 2—3 Monaten ein. An der Impfstelle entsteht nach ıigen Tagen eine teigige Geschwulst, welche sich allmählich in ein ıankröses Geschwür verwandelt. Die regionären Lymphdrüsen schwellen deutend an und können gleichfalls abszedieren. In einzelnen Fällen hen diese Erscheinungen wieder zurück und enden mit Vernarbung, der Regel jedoch persistieren sie, und es gesellen sich zu ihnen ıotenbildungen an verschiedenen Stellen der Haut und der Muskulatur. ch an den Gelenken der Füße bilden sich entzündliche Schwellungen t Tendenz zur Vereiterung. Besonders charakteristisch ist bei männhen Individuen die Lokalisation des Prozesses im Genitalapparat. beginnt mit Entzündung und Knötchenbildung in der Tunica vaginalis; : sonst frei beweglichen und meist in der Bauchhöhle gelagerten den werden dadurch im Scrotum fixiert; sehr bald nimmt die Verkung einen flächenhaften Charakter an und es kommt zur Bildung es dicken käsigen Eiters, der die Blätter der Tunica vaginalis immer hr zerstörend einerseits die Skrotalhaut, andererseits, wenn auch tener, die Tunica albuginea in Mitleidenschaft zieht. Unter zunehmender ıwellung und Rötung des Hodensackes vollzieht sich oft der Durchch nach außen. Die Hodensubstanz abszediert weniger häufig, offen-

bar vorwiegend in den Fällen, wenn der Prozess nicht von außen auf sie fortgeleitet, sondern wenn sie selbst der Sitz metastatischer Rotzknoten ist. Die Affektion der Nasenschleimhaut gehört nicht zu den konstanten Erscheinungen (nach LÖFFLER nur in $^1/_3$ der Fälle). — Die Sektion zeigt fast ausnahmslos das Bild weitgehendster Generalisation des Rotzprozesses. Die parenchymatösen Organe: Lunge, Leber, besonders die stark vergrößerte Milz sind von größeren und kleineren Rotzknötchen durchsetzt, ebenso das Netz. Die Mehrzahl der Lymphdrüsen ist geschwellt, durchfeuchtet oder sogar zerfließlich. Das Mark der Röhrenknochen erscheint hochrot und enthält bisweilen Eiterherde. Derartige Herde können auch in den Gelenken und in der Muskulatur angetroffen werden. — Nach intraperitonealer Infektion verläuft der Rotz bei Meerschweinchen bedeutend akuter und führt gewöhnlich in 1 bis 2 Wochen zum Tode. Die Erscheinungen der Periorchitis beginnen, statt in der 2. Woche, schon am 2—3 Tage nach der Impfung, was STRAUS[266] zuerst bemerkt und als diagnostisch wichtig hervorgehoben hat. — Aus den geschlossenen Eiterherden und Knötchen, sowie in akuten Fällen aus dem Blut und der Milzpulpa lassen sich die Rotzbazillen direkt in Reinkultur gewinnen.

Die Hausmäuse werden noch bis jetzt in einigen Handbüchern (z. B. MACÉ, v. KORANYI) irrtümlicherweise kurzweg als immun gegen Rotz hingestellt. Schon die ersten Versuche, welche LÖFFLER, angeregt durch eine Notiz von ERCOLANI & BASSI, an weißen Mäusen ausführte, indem er ihnen Reinkultur subkutan injizierte, zeigten zwar, dass diese Tiere in der Regel einen hohen Grad von Resistenz besitzen, da bei ihnen die Impfstellen nach unbedeutender Eiterung in wenigen Tagen vernarben und auch die Sektion keine Veränderung an den inneren Organen erkennen lässt, dass aber dennoch die Regel nicht ohne Ausnahme bleibt, insofern als von 10 Versuchsmäusen eine 7 Wochen nach der Impfung Rotzknoten in der enorm vergrößerten Milz aufwies. KITT[118] erzielte in mehreren Versuchen an grauen und weißen Mäusen nur negative Resultate, ebenso FINGER an weißen Mäusen und auch LEO, wenn die Tiere nicht künstlich in ihrer Resistenz geschwächt waren. Dagegen sah BABES[10] 2 graue und 3 weiße Mäuse nach subkutaner Injektion virulenten Rotzmateriales in 8—17 Tagen mit enormer Hyperplasie der Milz und mit miliaren Knötchen resp. Abszessen in der Milz, bisweilen auch in der Leber zu Grunde gehen. Auch nach SHATTOCK erliegen die Albinos in 2—3 Wochen einer Ansteckung vom Unterhautzellgewebe aus. Zu demselben Ergebnisse kam neuerdings auch GALLI-VALERIO bei einer weißen Maus, während er zwei farbige immun fand. Nach NOCARDS[151] Angabe ist die Kultur, deren sich ROUX zur Herstellung von Malleïn bedient, derart virulent für weiße Mäuse, dass sie sie in weniger als 30 Stunden tötet. Mithin kann von einer absoluten Widerstandsfähigkeit der Hausmäuse gegen Rotz nicht mehr die Rede sein.

Die Feldmaus, Arvicola arvalis, ist offenbar für den Rotz das empfänglichste Tier. »Für das Studium der Rotzbazillen dürfte es kaum ein geeigneteres Objekt geben« erklärte LÖFFLER nach seinen Experimenten an 70 Exemplaren von dieser Art. Nach subkutaner Impfung von Reinkulturen tritt der Tod in 2—11 (im Durchschnitt nach 3—4) Tagen ein. Außer Infiltration an der Impfstelle mit sich daran schließender Lymphangitis und Lymphadenitis wird bei der Sektion eine stark vergrößerte von zahlreichen prominierenden Knötchen durchsetzte Milz gefunden, ferner in der Leber kleinste eben noch erkenn

bare graue Pünktchen, in der Lunge kleine lobuläre Verdichtungen, selten Knötchen. Bisweilen besteht eitrige Arthritis der Fußgelenke. Frei von Veränderungen bleiben Haut und Unterhautgewebe (mit Ausnahme der Impfstelle), Nasenhöhle, Nieren, Hoden. Knötchen und Blut enthalten den Bac. mallei in Reinkultur. — Für die Bazillen der Mäuseseptikämie ist die Feldmaus nicht empfänglich (LÖFFLER), wohl aber für die Erreger anderer septischer Prozesse und daher nach GRÜNWALD[91] zu Kontrollimpfungen mit unreinen pathologischen Produkten, wie Nasenschleim, wenig geeignet.

Die Wühlratte, Arvicola terrestris, steht in ihrer Empfänglichkeit für den Rotz nach KITT[119] der Feldmaus ziemlich nahe. Sie geht in 4—10 Tagen nach der Impfung zu Grunde. Der pathologisch-anatomische Befund ergiebt in der Mehrzahl der Fälle nur Knötchenbildung in der Milz, seltener auch in der Lunge.

Die Waldmaus, Mus silvaticus, ebenfalls von KITT[118] geprüft, hat sich insofern als resistenter gegen Rotz erwiesen, als bei ihr die Krankheitsdauer nach der Impfung durchschnittlich 12—14 (Minimum 8, Maximum 33) Tage beträgt. Wiederum ist der enorme von feinen Knötchen durchsetzte Milztumor der hervorragendste Sektionsbefund.

Die Zieselmaus, Spermophilus guttatus, ist zuerst von KRANZFELD auf Anregung METSCHNIKOFFS zu Impfversuchen mit Rotz verwandt worden. Die Tiere gingen in 4—5 Tagen (ausnahmsweise in 10 Tagen) unter fast den gleichen Erscheinungen, wie diejenigen bei den Feldmäusen, zu Grunde. GAMALEÏA gelang es vermittelst Passage durch einige Tiere dieser Species die Krankheitsdauer bis auf 3 und 2 Tage herabzudrücken. Der Rotz verlief dann in der septikämischen Form ohne Knötchenbildung. — GRÜNWALD[91] machte darauf aufmerksam, dass die Zieselmäuse für zufällige septische Infektion außerordentlich empfänglich sind.

Der Hamster, Cricetus frumentarius, erliegt dem Rotz nach TARTAKOWSKY (Versuch an 4 Exemplaren) infolge von subkutaner Kulturimpfung nach $3^1/_2$—7 Tagen mit Knötchenbildung in den parenchymatösen Organen, aber ohne Affektion der Nasenschleimhaut. Gegen Septikämieen soll er nicht besonders empfindlich sein.

Einige amerikanische Nagetiere werden, wie SALMON mitteilt, von MERRIAM als Ersatz für die verwandten europäischen Arten zu Rotzimpfungen empfohlen, so Arvicola riparius für A. arvalis, A. austerus für A. terrestris, Spermophilus Townsendi oder Sp. Richardsoni für Sp. guttatus.

Ueber den Rotz beim Präriehund, Cynomus Ludovicianus, liegt eine vereinzelte Beobachtung von LEISERING vor.

B. Beeinflussung der natürlichen Empfänglichkeit.

Eine dauernde Immunität gegen Rotz kann weder durch Ueberstehen der Krankheit erworben noch auch durch irgend welche künstliche Mittel erzeugt werden. Dieser Satz ist das Facit der bis auf den heutigen Tag gesammelten Erfahrungen. Damit ist die Möglichkeit einer gewissen Beeinflussung der natürlichen Empfänglichkeit in dem einem oder dem anderem Sinne nicht ausgeschlossen und lässt sich sogar, wie wir sehen werden, unter Umständen zu praktischen Zwecken ausnützen.

1. **Ueberstehen der Krankheit.** Die viel umstrittene Frage, o beim Rotz überhaupt eine spontane völlige Genesung vorkommt, i bereits von den älteren Beobachtern vielfach (CURTIS, HAUBNER, BOULEY[3] JOHNE[111], DEBRADE u. s. w.) bejahend beantwortet worden. Unter g gewissen klimatischen Verhältnissen, z. B. in Aegypten (MEYRICK) u in Südrussland (SEMMER[255]) scheint der Ausgang des chronischen Rotz der Pferde in Heilung sogar ein nicht eben seltenes Vorkommnis z sein. Häufig genug wird ferner von erfolgreicher therapeutischer Be kämpfung der Krankheit gemeldet; so verdient u. a. die Aussag NEIMANNS Beachtung, dem es bei 16 nachgewiesenermaßen rot kranken Pferden durch geeignete Behandlung gelungen ist, vollständig (experimentell konstatierte) Wiederherstellung zu erzielen. Seit de Anwendung des Malleïns mehrt sich beständig die Zahl derartige Mitteilungen (NOCARD[185, 186, 187, 189]).

Es fragt sich nunmehr, wie sich der Organismus der von Rotz gene senen Individuen einer neuen Rotzinfektion gegenüber verhält? In de entschiedensten Weise wider die Existenz einer erworbenen Immunit gegen Rotz hat sich NOCARD[188] ausgesprochen, und zwar nachdem e sich überzeugt hatte, dass drei jahrelang in seiner Beobachtung be findliche Pferde, welche an occultem Rotz gelitten hatten und darau völlig genesen waren, sich von neuem per os mit Rotz infizieren ließen ohne auch nur eine Steigerung ihrer natürlichen Widerstandsfähigkei an den Tag zu legen. Hiermit bestätigte er experimentell die bereits 184 auf Grund klinischer Erfahrungen von BOULEY[30] aufgestellte Lehre.

Wenn ein Individuum nach einmaligem Ueberstehen einer Rotz infektion auch keine dauernde Immunität acquiriert, so dürfen wir doc nicht die Möglichkeit von der Hand weisen, dass seine Empfänglichkei gegen das Malleusvirus unter Umständen, für eine kurze Zeit und bi zu einem gewissen Grade abgestumpft werden kann. Offenbar sind i diesem Sinne die Resultate zu deuten, welche CADÉAC & MALET[4] sowie NONIEWICZ[190] bei ihrem Reïnokulationsversuchen an von Rot genesenen Pferden erhielten; insofern als die späteren Impfungen nu schwer hafteten und leicht verliefen. Auch LISSITZYN glaubt bei einen Kater, welcher, $3^1/_2$ Monate nach überstandenem Impfrotz von neuen infiziert, bedeutend später als das Kontrolltier zu Grunde ging, eine gewisse Steigerung der Resistenz konstatieren zu müssen.

2. **Impfung mit Rotzvirus.** Die in dieser Richtung ausgeführte Versuche der verschiedenen Forscher haben die widersprechendste Resultate ergeben. Da es nicht möglich ist hier auf eine genaue Kriti derselben einzugehen, begnügen wir uns mit dem Hinweis auf die dre wichtigsten Faktoren, welchen ein Scheinerfolg im Sinne künstlich er zeugter Immunität zur Last gelegt werden muss. Es sind dies: un genügende Virulenz des zur Kontrollinfektion benutzten Materiales, nich sicher zum Ziele führende Infektionsmethode, zu kurzer Zeitinterval zwischen der präsumptiven Schutzimpfung und der Kontrollinfektion.

An dieser Stelle dürfte es angezeigt sein, einige Bemerkungen über di **Virulenzschwankungen des Rotzcontagiums** einzuschalten.

a) Eine Abschwächung der Virulenz tritt beim Bac. mallei wie be der Mehrzahl der pathogenen Mikroorganismen infolge von andauernde Züchtung auf künstlichen Nährmedien ein, wovon sich KITT[116] schon 188 überzeugen konnte. Auch in alten Kulturen ursprünglich vollkräftiger Bazille findet, wie wir Bd. II, S. 723 erwähnt haben, ein Sinken der Virulenz sta

Ueber die Wirkung einiger chemischer Agentien ist folgendes bekannt. Schwefligsaures Natron vernichtet nach CADÉAC & MALET[12] selbst nach stundenlanger Einwirkung nicht die Virulenz des Rotzcontagiums, setzt sie aber herab, so dass die Inkubationsperiode für Meerschweinchen um mehr als das Dreifache verlängert wird, die Krankheit sich viel langsamer entwickelt und die Symptome weniger manifest sind. CADÉAC & MALET vermuteten hierin ein Mittel zur Attenuation des Virus entdeckt zu haben. — MOZARSKY unterwarf Rotzkulturen der Einwirkung natürlichen Magensaftes; hatte dieselbe 9 Stunden gedauert, so töteten die Kulturen Katzen in 12 Tagen, nach 24stündiger Einwirkung aber erst in $1^1/_2$ Monaten. — BONOME & VIVALDI[25] sahen durch minimale Zusätze von Kadaverin oder Neurin die Virulenz von Bouillonkulturen des Bac. mallei zurückgehen; um den gleichen Effekt durch Thymusdrüsenextrakt zu erzielen, mussten sie, vor Anlegung der zur Prüfung bestimmten Kulturen, die Nährbouillon zur Hälfte mit dem Extrakt versetzen. — SEMMER[257] giebt an, dass die Rotzbakterien durch längeren Kontakt mit Blutserum von rotzimmunen Pferden oder mit Rinderserum geschwächt werden. Wahrscheinlich handelt es sich hier um dieselbe Erscheinung, welche KLEINE durch Rindergalle hervorrief: es werden eben nicht alle Bakterien abgetötet, und die Zahl der übrigbleibenden ist zu gering um eine Infektion zustande zu bringen, somit käme die Wirkung der genannten Substanzen einer Verdünnung gleich. — Endlich hat OSKOLKOFF den experimentellen Beweis für die selbstverständliche Thatsache erbracht, dass das Malleïn keinen Einfluss auf die Virulenz des Rotzbacillus ausübt.

Von einer Virulenzherabsetzung durch Erwärmen auf 55° spricht BOROWSKY. Rotzkulturen, welche 6—10 Minuten dieser Temperatur ausgesetzt waren, wurden von Katzen anstandslos vertragen; hatte die Erwärmung jedoch nur 5 Minuten gedauert, so fand Infektion statt. Auch hier dürfte wohl eher von schnellerer oder langsamerer Abtötung als von Virulenzschwankungen die Rede sein.

Die Passage durch den Organismus gewisser Tiere soll ebenfalls das Rotzvirus schwächen. So spricht GALTIER[81] von einer Attenuation desselben für Esel nach wiederholter Verimpfung auf Hunde, und BALIZKY nimmt an, dass im Organismus der Hunde überhaupt eine Schwächung des Virus stattfindet, sobald es sich länger als 2 Monate darin aufgehalten hat. Die Beobachtungen, auf Grund deren v. CHELCHOWSKY[46] eine ähnliche Bedeutung dem Wolf zuschreibt, ist unzulänglich. — Nach SACHAROFF[234] wird der Rotz nach fortgesetzter Passage durch Katzen weniger virulent für Pferde. — FINGER teilt mit, dass er den Bac. mallei im Unterhautzellgewebe weißer Mäuse noch 24 Stunden nach der Impfung keimfähig fand, dass aber seine Virulenz schon nach 16 Stunden geschwächt war. Derselbe Versuch an immunisierten Kaninchen ergab nach 48 Stunden bedeutende Herabsetzung der Virulenz, während sich die Keimfähigkeit 76 Stunden lang erhielt.

Fraglos existiert eine ganze Reihe von Faktoren, welche imstande sind, die Virulenz der Rotzbazillen zu verringern, ohne sie ganz aufzuheben. Jedoch ist bisher kein einziges Mittel bekannt, um eine dauernde Mitigation des Rotzvirus zu erlangen.

b) Zur Steigerung der Virulenz ist vielfach die Tierpassage versucht worden. SACHAROFF[234] giebt an, durch Ueberimpfung von Katze auf Katze die Virulenz des Rotzes für diese Tierart verstärkt zu haben; desgleichen MALZEFF[163]. — Um die Virulenz rasch zu steigern empfiehlt PRETTNER[211] Durchführung durch Meerschweinchen; und zwar soll man das Material zum Weiterimpfen den Hodenschwellungen am 2. Tage nach der Infektion entnehmen, noch bevor es zur deutlichen Eiterbildung gekommen

ist. Auch TRÖSTER[276] ist der Ansicht, dass durch Meerschweinchenpassage die Virulenz des Rotzes wenigstens für Meerschweinchen erhöht wird. — Von der Passage durch Zieselmäuse meldet GAMALEÏA eine derartige Exaltation des Rotzvirus, dass es nicht nur bei Zieselmäusen selbst, sondern auch bei den relativ wenig empfänglichen Kaninchen die septikämische Form hervorruft. Auch fortgesetzte Passage durch Feldmäuse hebt nach FOTH[74] die Virulenz des Rotzes so, dass diese Tiere nach subkutaner Infektion in 48—60 Stunden unter dem Bilde einer Septikämie ohne jede Lokalaffektion zu Grunde gehen. Endlich erzielte NOCARD[189] ganz analoge Resultate durch intravenöse Ueberimpfung von Kaninchen auf Kaninchen.

Die Thatsache, dass wiederholte Impfungen mit Rotzvirus in Gestalt von Eiter oder Nasensekret die ursprüngliche Empfänglichkeit der Tiere vorübergehend herabdrücken können, war schon zu jener Zeit bekannt, als man noch zu diagnostischen Zwecken die sogenannte Autoinokulation oder Malleosation an rotzkranken Pferden ausführte. Es ergaben hierbei, wie TSCHERNING & BAGGE, ST. CYR u. a. ausdrücklich hervorhoben, die nachfolgenden Impfungen häufig nur abortive Prozesse auf der Haut resp. Schleimhaut oder blieben wohl auch ganz resultatlos, ohne dass von einer dauernden Immunität der betreffenden Pferde die Rede sein konnte. Ganz analoge Beobachtungen liegen auch über wiederholte Hautimpfungen bei Hunden (GALTIER[81], SERZALOFF) und Kaninchen (FINGER) vor. Von besonderem Interesse sind die folgenden Versuche von STRAUS[267]. Er fand, dass Hunde nach intravenöser Injektion von Rotzkulturen nicht immer zu Grunde gingen, und zwar wenn die eingespritzte Kulturmenge recht klein gewählt war. Solche am Leben gebliebene Hunde vertrugen späterhin immer größere und schließlich »formidable« Dosen — indessen nur bei Einführung in die Blutbahn; denn bei nachfolgender Impfung an der Stirnhaut bekamen sie doch die bekannten lokalen Geschwüre. Auch SACHAROFF[235] teilt eine ähnliche Beobachtung mit: Ferkel, welche nach einer ersten subkutanen Infektion am Leben geblieben waren, überstanden auch eine zweite Ansteckung unter die Haut, fielen aber in 4—5 Tagen an Rotz, wenn ihnen die Kultur in die vordere Augenkammer appliziert wurde.

Ueber angebliche erfolgreiche Immunisation mit abgeschwächtem Virus sind uns nur die Angaben von SACHAROFF[234, 235] bekannt. Drei Füllen wurden subkutan mit Rotzkulturen geimpft, welche durch Katzenpassage abgeschwächt sein sollten, und, als zweien derselben nach völliger Wiederherstellung virulente Kulturen (vom Pferde) unter die Haut gespritzt wurden, entstanden nur schnell heilende lokale Prozesse.

3. **Toxine.** Rotztoxine verschiedener Darstellung sind wiederholt zu Immunisationszwecken versucht worden.

Das Toxin der Rotzbazillen gehört zu den endobakteriellen Giften; es wird nicht von den lebenden Zellen ausgeschieden, sondern erst nach deren Untergang an die Umgebung abgegeben. Gegen hohe Temperaturen ist dasselbe resistent. Aus diesen beiden Gründen brauchen wir auch im folgenden keinen Unterschied darin zu machen, ob die zu beschreibenden Versuche mit Filtraten mazerierter Rotzbazillen oder mit abgetöteten Bakterienleibern ausgeführt worden sind. — Zwischen der Virulenz der Rotzbazillen und ihrer Toxizität scheint kein Parallelismus zu bestehen. — Im allgemeinen gehört das Rotztoxin nicht zu den starken Giften. Zwar kann es bei kleinen Laboratoriumstieren, in sehr konzentrierter Form angewandt, den Tod herbei-

führen, für gewöhnlich hat es aber nur Erhöhung der Körpertemperatur und Pulsbeschleunigung (der nach GUINARD & ARTAUD eine Verlangsamung vorausgeht) zur Folge; eventuell gesellen sich hierzu in schwereren Fällen: allgemeine Niedergeschlagenheit, Krämpfe, Lähmungen, Stauungserscheinungen (FINGER, BABES [10]). Lokale Veränderungen an der Injektionsstelle bleiben bei normalen Individuen meist gänzlich aus oder bestehen höchstens in unbedeutender und kurzandauernder ödematöser Schwellung. Geringe Dosen des Giftes werden von gesunden Tieren ohne jegliche krankhafte Erscheinungen vertragen. — Eine Abstumpfung gegen steigende Rotztoxinmengen kommt nicht selten zustande; andererseits gelingt es aber auch bei geeigneter Versuchsanordnung, die natürliche Empfindlichkeit gegen das Toxin zu erhöhen (WLADIMIROFF [296]).

GALTIER [53] hat gezeigt, dass auf chemischem Wege, und zwar durch Terpentin (s. Bd. II, S. 742) abgetötete Rotzbazillen bei Meerschweinchen keinen immunisierenden Effekt haben.

Von 6 Meerschweinchen, denen KLEPZOFF durch Trocknen bei 36 bis 38° getötete Rotzkulturen wiederholt subkutan injiziert hatte, waren 4 nicht resistenter gegen eine nachfolgende Infektion geworden, eins der Tiere ging verspätet (erst nach 3 Monaten) an Rotz zu Grunde, und das letzte genas, nachdem es schwer an den Folgen der Kontrollimpfung gelitten.

Immunisierungsversuche mit Rotzkulturen, welche durch Erwärmen auf 60 resp. 62° getötet waren, haben KLEINE und SADOWSKY angestellt. Ersterer arbeitete mit Meerschweinchen und erzielte ausschließlich negative Resultate. Letzterer verwandte vier Katzen, von denen nur eine die Kontrollimpfung überstand, sowie ein Füllen, welches successive 15—20—30 ccm der erwärmt gewesenen Bouillonkultur subkutan eingeführt erhielt und, 20 Tage nach der letzten Einspritzung infiziert, keine Rotzsymptome erkennen ließ. Eine spätere Nachprüfung der Immunität dieses Tieres hat offenbar nicht stattgefunden.

Auch bei höheren Temperaturen abgetötete Rotzbazillen sind nicht imstande, die natürliche Empfänglichkeit der Tiere zu tilgen. So sah FINGER bei Kaninchen, denen er sterilisierte Kulturen intravenös injiziert hatte, Impfungen mit virulentem Material nur dann abortiv verlaufen, wenn sie gleichzeitig oder bald nach der präventiven Injektion stattfanden, während sie 3—6 Wochen später intensive örtliche Reaktion und tödliche Allgemeinerkrankung zur Folge hatten. Die analogen Versuche SACHAROFFS [237] an Katzen, Pferden, Kaninchen und Meerschweinchen ergaben ebensowenig günstige Resultate.

Der letztgenannte Forscher experimentierte in der gleichen Richtung auch mit dem Filtrat von Rotzkulturen, ohne jedoch bessere Erfolge dabei zu erzielen, was in vollem Einklange mit den Erfahrungen steht, welche über das verbreitetste Rotztoxin, das Malleïn, vorliegen. Zwar ist in den neunziger Jahren — offenbar unter dem Einflusse der Tuberkulinbewegung — mehrfach (HELMANN, BABES [9], SEMMER u. a.) die Ansicht ausgesprochen worden, dass das Malleïn für Pferde immunisierende und heilende Wirkung besitzt; jedoch ist dem sofort von anderer Seite (NOCARD [189], BONOME & VIVALDI [26], SCHINDELKA [249] u. a.) entgegengetreten worden. Zur Beurteilung dieser Frage möge folgendes Beispiel dienen. SEMMER [257] teilte mit, dass er zu Immunisationszwecken bei Pferden, mit kleinen Gaben beginnend, die subkutane Malleïndosis bis auf 100 ccm gesteigert habe. Nach Beibringung von ca. 500 ccm in 4—8 Monaten konnten die so behandelten Pferde mit den virulente-

sten Kulturen geimpft werden, ohne jemals an Rotz zu erkranken. Diese Beobachtung ist so weit ganz richtig; als wir jedoch eines dieser Pferde späterhin mit dem rotzigen Nasenausfluss eines anderen Pferdes fütterten, sahen wir bei ihm den floridesten Rotz entstehen. Den gleichen Wert dürften wohl auch die positiven Immunisierungsergebnisse von Babes[9] an Meerschweinchen haben, sowie die Resistenzsteigerung, welche Bonome & Vivaldi[26] durch Malleïn bei dieser Tierart erzielt zu haben mitteilen. An Katzen sind alle derartigen Versuche (Semmer[254], Borowsky, Oskolkoff) fehlgeschlagen.

Ein eigenartiges Toxin hat Bonome dargestellt, indem er Rotzbazillen 15 Tage lang in Rinderblutserum hielt, welches er darauf filtrierte. Dieses Filtrat soll an rotzinfizierten Meerschweinchen Heilwirkung gezeigt haben.

4. **Spezifisches Serum.** Die ersten serotherapeutischen Versuche beim Rotz stammen von Semmer[254], welcher an Katzen und Meerschweinchen die Wirkung des Serums von mit Malleïn »immunisierten« Pferden prüfte, freilich ohne etwas damit zu erreichen. Nach ihm verwandten Hell & Toeper das Serum rotzkranker Pferde zu Schutz- und Heilzwecken, angeblich mit Erfolg besonders in den Anfangsstadien. Ihre Heildosis, welche sie den Pferden wiederholt (2—3 mal) subkutan einspritzten, betrug 100 ccm. Babes, Rigler & Podasca behaupten, dass mit wachsenden Dosen von Malleïn, Morvin und abgetöteten Rotzkulturen behandelte Tiere, insonderheit Esel, ein Serum liefern, welches eine präventive Wirkung besitzt und auch den schon ausgebrochenen Rotz der Meerschweinchen zur Heilung bringt.

Mehrfach sind Versuche gemacht worden, Rinder zur Serumpräparation zu benutzen. Jewseïenko verwandte das Serum eines dreimonatlichen Ochskalbes, welches er durch subkutane Malleïninjektionen (in Summa 20 ccm) vorbehandelt hatte, bei einem Pferde mit Nasen- und Lungenrotz. In $2^1/_2$ Monaten soll infolge der Behandlung Heilung eingetreten sein. Nocard[189] dagegen teilt mit: »Zwei Kühe, von denen die eine in 5 Monaten gegen 300 ccm Rohmalleïn, die andere wiederholte Injektionen von durch Hitze getöteten Bazillen erhalten hatte, lieferten ein Serum, welches jeglicher kurativen oder präventiven Wirkung gegenüber dem Meerschweinchenrotz bar war«. Dasselbe berichten Aruch & Petrini von dem Serum eines Kalbes, dem sie zuvor Rotzkulturen intravenös beigebracht hatten.

5. **Heterogene Substanzen.** Schon 1807 stellte Viborg[286] einen Versuch an, bei dem er sich überzeugte, dass Kuhpockenimpfung Pferde nicht vor Rotzinfektion schützt. Trotzdem hat noch neuerdings Borowsky in der Pockenlymphe einen Antagonisten des Rotzes gesucht, — selbstverständlich vergebens.

Die spezifische Wirkung, welche Bonome & Vivaldi[25] dem Kadaverin und dem Thymusdrüsenextrakt zuzuschreiben geneigt sind, ist höchst fragwürdig, denn ihre Immunisierungsversuche an Katzen und Meerschweinchen haben nur negative Resultate ergeben; aber auch der therapeutische Wert der genannten Substanzen ist, wenn überhaupt vorhanden, offenbar ein minimaler.

Auch der Brown-Séquardsche Hodenextrakt, mit dem Uspensky von 4 rotzigen Meerschweinchen 2 geheilt zu haben angiebt, ist nach übereinstimmender Aussage von Sacharoff[238], Dietz und Lawrinowitsch kein Schutzmittel gegen den Rotz.

Der Umstand, dass Rinder gegen Rotzinfektion unempfänglich sind, brachte MALZEFF[165] auf den Gedanken, defibriniertes Rinderblut zur Immunisation von Füllen zu verwenden. Drei derselben, welchen er 250—270 ccm transfundiert hatte, überstanden eine darauffolgende Rotzinfektion, während zwei andere mit größeren Blutmengen vorbehandelte Füllen in 14—18 Tagen der Ansteckung erlagen. CHENOT & PICQ berichten, bei Meerschweinchen durch Rinderserum, vor und nach der Rotzinfektion appliziert, in $^{7}/_{10}$ der Fälle eine Heilung erzielt zu haben, welche jedoch keine Immunität für die Folgezeit zurückließ. Im Gegensatz hierzu fanden SEMMER[254], NOCARD[189], KLEINE das Rinderserum vollkommen wirkungslos, desgleichen ARUCH & PETRINI den Extrakt aus den Lymphdrüsen eines gesunden Kalbes.

Auch das Ziegenserum ist ohne Einfluss auf den Gang der Rotzinfektion (NOCARD[189]).

Eine Abschwächung der natürlichen Widerstandsfähigkeit hat LEO bei weißen Mäusen nach Fütterung mit Phloridzin konstatiert, welche bei diesen Tieren zur Entstehung von Zuckerharn führt. Von 49 diabetischen Mäusen gingen 47 an Rotz zu Grunde, während 48 Kontrollmäuse sämtlich der Infektion widerstanden.

II. Die Rotzdiagnose

Entsprechend dem Rahmen dieses Handbuches können wir auf eine Erörterung der klinischen und pathologisch-anatomischen Diagnose des Rotzes nicht näher eingehen, sondern haben uns auf den experimentellen Teil der Frage zu beschränken. Letzterem kommt eine um so größere Bedeutung zu, als das rechtzeitige Erkennen der Krankheit am Lebenden und ebenso die Beurteilung der Befunde auf dem Sektionstische sehr häufig mit den allergrößten Schwierigkeiten verbunden ist.

Es kommen dann zunächst die üblichen Bestimmungsmethoden in Betracht, welche uns die Bakteriologie und das Tierexperiment an die Hand geben. Jedoch auch diese können am Lebenden nicht immer Anwendung finden, da der Rotz, besonders bei Pferden, überaus häufig occult verläuft und es somit unmöglich ist, das erforderliche Material zu Aussaaten oder Kontrollimpfungen zu beschaffen. In solchen Fällen bleiben uns nur die Malleïninjektion und die Agglutinationsprobe als diagnostische Hilfsmittel übrig.

A. Bakteriologische Diagnose.

Die Beschaffung geeigneten Materiales zur bakteriologischen Untersuchung ist selbst bei manifestem Rotz nicht immer leicht. Wenn Eiter aus uneröffneten Abszessen oder Pusteln zur Verfügung steht, so kann man freilich fast mit Sicherheit darauf rechnen, den Bac. mallei von vornherein in Reinkultur auf den Aussaaten zu erhalten. Meistens ist man jedoch genötigt, sich mit unreinem Materiale aus offenen Geschwüren oder mit Nasensekret zu begnügen. In diesen Fällen ist die Beimengung heterogener schnellwachsender Mikroben oft so groß, dass selbst das Plattenverfahren nicht sicher zum Ziele führt, und man sich daher nicht auf die Aussaaten allein verlassen darf, sondern zugleich zu dem Tierversuch greifen muss.

Bei rotzverdächtigen Pferden giebt es noch einen besonderen Aus-

weg zu brauchbarem Untersuchungsmaterial zu gelangen. Der Umstand, dass bei ihnen bisweilen geschwollene Kehlgangsdrüsen das einzige greifbare Symptom darstellen, hat schon in der vorbakteriologischen Zeit HAUBNER, BOLLINGER[23] und GORDEJEFF auf den Gedanken gebracht, diese Drüsen zwecks anatomischer und mikroskopischer Untersuchung zu exstirpieren. Späterhin ist die Exstirpation mit nachfolgender Aussaat ihres Inhaltes auf Kartoffel von RIECK, RUDENKO, v. CHELCHOWSKY[45] u. a. als besondere diagnostische Methode geübt worden. RUDENKO geht in der Anpreisung dieses Verfahrens entschieden zu weit, wenn er behauptet, dass bei allen Formen des Rotzes durch Anlegen von Kartoffelkulturen sogar aus anscheinend unveränderten Kehlgangsdrüsen die Diagnose gestellt werden kann; denn die alte Regel, dass überhaupt einem negativen Ergebnisse keine entscheidende Bedeutung zukommt, ist für den gegebenen Fall durch die Arbeiten von MALZEFF[163], NOCARD[180], SALMON bestätigt worden, welche bei notorisch rotzkranken Pferden auf diesem Wege den Bac. mallei nicht kultivieren konnten. Immerhin kann die Exstirpation der vergrößerten submaxillaren Lymphdrüsen unter Umständen, wie VIOLET, LAHNE u. a. gezeigt haben, gute Dienste leisten, wenn das so gewonnene Material auf empfängliche Tiere verimpft wird.

Obgleich am Kadaver die bakteriologische Diagnose der etwa zweifelhaften pathologischen Veränderungen im allgemeinen leicht auszuführen ist, so kann sie doch unter Umständen überaus schwierig sein und sogar völlig versagen. Handelt es sich z. B. um sehr junge translucide Lungenknötchen (des Pferdes), so muss man eine große Anzahl derselben sorgfältig verrieben zur Aussaat benutzen, denn, wie NOCARD[185] gezeigt hat, können unter Umständen aus 20 solcher Knötchen nicht mehr als 7 Kolonieen auf den Nährböden angehen. Das gleiche gilt von alten in Heilung übergehenden Rotzherden. Deshalb muss auch hier der Tierversuch mit der bakteriologischen Untersuchung Hand in Hand gehen.

Was den Nachweis der Rotzbazillen im zirkulierenden Blut anbetrifft, so haben wir bereits früher (Bd. II, S. 747) darauf hingewiesen, dass derselbe nur dann mit Aussicht auf Erfolg unternommen werden kann, wenn eine floride Rotzbakteriämie besteht. Eine solche kommt, wie weiter oben angegeben, in der That häufig bei gewissen Impftieren z. B. Katzen, Feldmäusen, seltener bei Meerschweinchen, Kaninchen zur Beobachtung. Beim Menschen ist es einige Male gelungen, Rotzbazillen im Blute nachzuweisen (WASSILIEFF, WEICHSELBAUM u. a.), offenbar als gerade eine frische Dissemination dieselben vorübergehend in den Kreislauf geworfen hatte. Bei Pferden gehört die Anwesenheit von Rotzbazillen im Blut selbst bei akutem Verlauf der Krankheit zu den allergrößten Seltenheiten. Völlig haltlos ist die Behauptung NONIEWICZ'[192], dass bei rotzigen Pferden nach einer Malleïninjektion die Bazillen konstant im Blut auftreten und durch bloße Untersuchung von Ausstrichpräparaten nachgewiesen werden können. Wunderbarer Weise hat diese »NONIEWICZsche Methode« in GODSIAZKY sogar noch einen Vertreter gefunden, denn die von DEDIULIN[57] und in unserem Institut von TROFIMOFF ausgeführten exakten und mit Tierversuchen verbundenen Untersuchungen haben konstant nur negative Resultate ergeben.

Bezüglich der Kultivierungsmethoden können wir uns mit einem Hinweise auf die Ausführungen im II. Bande dieses Werkes begnügen

ınd wollen nur nochmals hervorheben, dass die Kartoffel derjenige Nährboden ist, auf dem das Wachstum des Bac. mallei in der charakteristischsten Weise zustande kommt. Die zur Vermeidung bakteriologischer Irrtümer erforderlichen Vorsichtsmaßregeln sind gleichfalls bereits früher (Bd. II, S. 731) besprochen worden.

B. Diagnostische Impfungen.

Der Organismus empfänglicher Tiere ist oft ein feineres Reagens uf Rotz als das Kulturverfahren. Deshalb sollen bei der Diagnosenstellung Kontrollimpfungen niemals unterbleiben, wenn sie irgend ausführbar sind.

In Bezug auf die Schwierigkeiten, mit denen die Beschaffung des erforderlichen Impfmateriales unter Umständen verknüpft sein kann, gilt im allgemeinen dasselbe, was wir soeben gelegentlich der bakteriologischen Diagnose gesagt haben. Wir wollen hier nur noch auf folgenden Umstand aufmerksam machen. Wenn bei der Sektion eines Pferdes, welches durch Malleïnreaktion oder Agglutinationsprobe als rotzkrank bezeichnet war, keinerlei unzweifelhafte malleöse Veränderungen entdeckt werden können, so sind alle vergrößerten Lymphdrüsen, selbst wenn sie makroskopisch frei von Herderkrankungen erscheinen, zu Impfzwecken zu verwenden. Es ist uns auf diesem Wege mehrfach in solchen Fällen gelungen, noch Rotz bei den Kontrolltieren zu erzeugen, denen wir Teile von geschwollenen und succulenten Lymphdrüsen mit Kochsalzlösung verrieben injizierten. Es handelte sich hier vorwiegend um Bronchial- oder Submaxillardrüsen, ferner um die achen Drüsen, welche unter der Serosa des Blind- oder Dickdarmes esp. am Rande des Aufhängebandes zu finden sind, endlich um die nguinal- und Retroperitonealdrüsen. Ueber die Exstirpation von Lymphdrüsen am Lebenden war weiter oben die Rede. Der Vorschlag DEGIVES[60], sich im Notfall durch Tracheotomie Schleim als Impfstoff zu verschaffen, dürfte kaum Befolger finden.

Falls aus irgend einem Grunde durchaus das Blut auf Anwesenheit on Rotzbakterien geprüft werden soll, so muss man stets möglichst roße Quantitäten davon auf einmal injizieren. Um unreines Impfmaterial on heterogenen Krankheitserregern zu befreien, empfiehlt GALTIER[84] asselbe zeitweilig in Glycerin einzulegen, worin das Rotzvirus 10—12, isweilen sogar 17—18 Tage lang wirksam bleibt.

Den Infektionsmodus wird man je nach dem vorhandenen Impfmaterial wählen. Hat man keine Veranlassung, die Beimengung heterogener, insbesondere septischer Keime zu vermuten, so kann man sich ler schnell zum Ziele führenden intraperitonealen Applikation bedienen (die noch energischere intravenöse Einführung wird wegen der möglichen mechanischen Komplikationen wenig angewandt); handelt es sich aber um verunreinigtes Material, wie Eiter aus offenen Geschwüren oder Nasensekret, so ist die kutane oder subkutane Impfung geboten.

Die Schnelligkeit und Sicherheit des Impfresultates ist von hervorragender praktischer Bedeutung. Dieser Gesichtspunkt soll daher bei freistehender Wahl bestimmend sein für Impfmodus und Impfobjekt. Aus demselben Grunde wird man, wenn irgend möglich, ich nicht mit einem einzigen Kontrolltier begnügen, um nicht durch Zufälligkeiten die Diagnosenstellung hingehalten oder gar vereitelt zu sehen.

Von den vielen Tierarten, welche, wie wir oben gesehen haben, für Impfrotz empfänglich sind, wurden früher fast nur Pferde und Esel zu diagnostischen Zwecken benutzt; gegenwärtig dienen hierzu vorwiegend Meerschweinchen und Katzen, seltener Hunde; nur ausnahmsweise faute de mieux kommen die übrigen, meist der Nagerordnung angehörenden Tiere in Betracht.

Kontrollimpfungen an Pferden dürften jetzt wohl nur noch in den seltensten Fällen zur Anwendung kommen. Die früheren Experimentatoren führten sie in der Weise aus, dass sie das rotzverdächtige Material in künstliche Haut- oder Nasenschleimhautwunden einrieben und sich meist mit der Konstatierung charakteristischer lokaler Veränderungen begnügten. — Von historischem Interesse ist ferner das früher geübte Verfahren der Autoinokulation oder Malleosation, welches darin bestand, dass dem verdächtigem Pferde seine eigenen pathologischen Produkte (Eiter, Nasensekret) in gesunde Stellen der Haut resp. Schleimhaut eingeimpft wurden, wo sie örtliche Rotzerscheinungen erzeugen sollten.

Esel kommen auch jetzt noch zur Verwendung an Orten, wo sie billiger und leichter zu beschaffen sind als andere Impftiere. Da der Rotz bei ihnen meist sehr akut verläuft, so lässt sich mit ihrer Hilfe die Diagnose ziemlich schnell stellen. Jedoch darf man nicht vergessen, dass auch bei ihnen die Krankheit gelegentlich verspätet auftreten und schleppend verlaufen kann, wie unter anderen die Beobachtung von DEGIVE[61] beweist (Erkrankung eines Esels erst 2 Monate nach der Impfung).

Männliche Meerschweinchen sind gegenwärtig das am meisten verbreitete Kontrolltier für Rotz, einerseits weil sie sich relativ resistent gegenüber zufälligen septischen Infektionen erweisen (was jedoch nicht zur intraperitonealen Applikation unreinen Materiales berechtigt, GALTIER[82]), andererseits da bei ihnen fast konstant die sogen. »STRAUSsche Reaktion«, das ist die weiter oben beschriebene, äußerlich wahrnehmbare Entzündung der Testikularhüllen, eintritt. In keinem Falle darf sich aber die Diagnose auf Feststellung dieses Symptomes beschränken, da dasselbe auch durch eine Reihe anderer Mikroben hervorgerufen werden kann. Unter letzteren hat die größte praktische Bedeutung der von NOCARD[181] entdeckte, nach GRAM färbbare Bacillus der ulzerösen Lymphangitis, eine den Hautrotz vortäuschende Pferdekrankheit. Ferner ist bemerkenswert, dass KUTSCHER gerade aus dem Nasenschleim eines Pferdes neben dem Bac. malleï ein Stäbchen isoliert hat, welches gleichfalls die STRAUSsche Reaktion giebt, aber nach GRAM färbbar ist. Deshalb ist stets eine ergänzende bakteriologische Untersuchung besonders des Skrotaleiters unerlässlich. Um die Schnelligkeit der Diagnosenstellung zu erhöhen, ist es ratsam, den natürlichen Ausgang der Kontrollimpfung nicht abzuwarten, sondern die infizierten Meerschweinchen nach 2—3 Tagen behufs weiterer Untersuchung zu töten. Falls hierbei Eiterbildung im Hodensack vermisst wird, oder wenn weibliche Exemplare zur Impfung benutzt werden mussten, so liefert gewöhnlich die Milz, eventuell auch das Herzblut, geeignetes Aussaatmaterial.

Die Kontrollimpfung auf Katzen ist, wie früher besprochen, von russischen Forschern (LISSITZYN, MALZEFF[163, 164] u. s. w.) vorgeschlagen und ausgebildet worden. MARIE[170] bezeichnet daher als »russische beschleunigte Methode« folgendes in der That schnell zum Ziel führende

Verfahren. Das rotzverdächtige Material wird mehreren Katzen, am besten jungen Tieren, subkutan (am Nacken) injiziert, worauf bereits nach 48 Stunden eine derselben getötet und ihre Milz resp. Leber zur Aussaat auf Kartoffeln verwendet wird. Günstigen Falles ist auf diese Weise die Diagnose schon in 4 Tagen sichergestellt. Sollte aber die erste Prüfung resultatlos verlaufen, so fährt man mit der Tötung der Versuchstiere fort, insofern sie noch nicht von selbst der Infektion erlegen sind (GODSIAZKY, BELITZER, ANDRIANOPOLIT u. a.).

Die Verwendung von Hunden zu diagnostischen Zwecken ist besonders von GALTIER[81] seit 1881 befürwortet worden. Die Impfung soll per scarificationem auf der Stirn der Tiere ausgeführt werden, wo darauf die leicht zu beobachtenden Rotzgeschwüre entstehen. In Anbetracht unserer früheren Ausführungen über die schwankende Empfänglichkeit der Hunde für Rotz müssen wir jedoch diese Tiere als durchaus unzuverlässiges Reagens bezeichnen. Neuerdings empfiehlt nun GALTIER[82] die Hunde wenigstens zur »Reinigung« des Impfmateriales zu verwenden, bevor man damit Meerschweinchen intraperitoneal infiziert, denn in den Impfgeschwüren der Hunde soll eine derartige Reinigung zustande kommen. — Falls Hunde durchaus als Impfobjekt gewählt werden müssen, so wird man gut thun, mehrere junge Exemplare auf einmal zu infizieren; außerdem kann man nach BALIZKYS Vorgang das Experiment dadurch abzukürzen versuchen, dass man nach einigen Tagen mit der successiven Tötung der geimpften Tiere beginnt, um deren Organe bakteriologisch weiter zu untersuchen.

Von den übrigen Versuchstieren kommen nur noch wenige in Betracht. Kaninchen sind wenig geeignet, weil der Rotz bei ihnen zu langsam verläuft. Freilich könnte man sich nach SACHAROFFS[235] Vorgang dadurch helfen, dass man die Tiere 5—7 Tage nach der Infektion zwecks weiterer Untersuchung tötet. Immerhin aber haftet den Arbeiten mit Kaninchen eine große Unsicherheit an, weil ihre Empfänglichkeit für Rotz zu schwankend ist. — Feldmäuse, Zieselmäuse und Wühlratten sind zwar, wie wir gesehen haben, außerordentlich empfänglich für die Rotzinfektion. Jedoch sind sie einerseits nicht leicht zu beschaffen und andererseits wegen ihrer großen Empfindlichkeit gegen heterogene septische Keime zu Impfungen mit unreinem Material nicht wohl brauchbar (GRÜNWALD[91], KITT[119]).

C. Malleïn.

Mit dem gemeinsamen Namen Malleïn wird eine Reihe von Präparaten bezeichnet, welche das in der einen oder in der anderen Weise dargestellte Toxin der Rotzbazillen enthalten. Wie bereits oben erwähnt, handelt es sich hierbei um toxische Substanzen, welche im Protoplasma der Bakterienzelle eingeschlossen sind und erst nach deren Untergange aus derselben ausgelaugt werden. Im Gegensatz zu den meisten anderen Bakterientoxinen zeichnen sich diejenigen des Rotzes durch große Stabilität*) und besonders durch ihre Resistenz gegen hohe Temperaturen aus; vom Lichte werden auch sie leicht angegriffen.

*) Nach unseren Beobachtungen erwies sich ein 9 Jahre lang in zugeschmolzenen Ampullen und im Dunkeln aufbewahrtes flüssiges Malleïn noch vollkommen unverändert in seiner biologischen Wirkung. Dasselbe konstatierte BABES[11] für eine Periode von 5 Jahren an seinem trockenen Toxinpräparat.

Ihre diagnostische Bedeutung ist zuerst von HELMANN in St. Petersburg und von KALNING in Dorpat erkannt worden.

1. **Darstellung des Malleïns.** Die verschiedenen Methoden, welche zur Gewinnung des Rotztoxines für diagnostische Zwecke angewandt worden sind, lassen sich im allgemeinen in vier Typen einteilen, je nachdem das Endprodukt das Filtrat eines Bakterienextraktes, das Filtrat flüssiger Kulturen, das Präzipitat aus einem dieser Filtrate oder endlich die Aufschwemmung abgetöteter Bakterienleiber darstellt.

a) Filtrierte Bakterienextrakte waren es, mit denen sowohl HELMANN als auch KALNING ihre ersten Versuche ausführten. Sie beide, sowie die Mehrzahl ihrer Nachahmer entnahmen die Bakterien jungen Kartoffelkulturen und verrieben sie in glycerinhaltigem Wasser, um sie dann, nach längerer oder kürzerer Extraktion bei mäßigen Temperaturen, durch Hitze abzutöten und zu filtrieren. Der Glycerinzusatz ist kein unbedingtes Erfordernis, denn KALNING, KRESLING[134] und MALZEFF[166] arbeiteten auch mit reinem Wasser. Ersterer nahm außerdem die Mazeration der Bakterien erst nach Abtötung im Autoklaven vor. SACHAROFF[216] filtrierte unter anderem auch die Bakterienaufschwemmungen, ohne sie zuvor sterilisiert zu haben. Auf den Vorzug aller dieser Präparate, dass sie nämlich (abgesehen vom Glycerin) keine fremden Beimengungen enthielten, verzichtete PREUSSE[214] und nach dessen Muster STEPANOFF, indem sie alte, dunkel und hart gewordene Kulturen mitsamt der Kartoffelscheibe der Mazeration unterwarfen. Das Malleïn, welches eine Zeitlang vom Veterinärinstitut zu Charkoff[301] ausging, wurde auch auf dem letztgenannten Wege, aber aus jungen (4tägigen) Kartoffelkulturen gewonnen. — Dieser Typus der Malleïnbereitung ist für die Massenproduktion wegen seiner Mühsamkeit wenig geeignet und daher von den meisten aufgegeben worden.

b) Filtrierte Bouillonkulturen sind zuerst von ROUX & NOCARD[181] als Malleïn verwendet worden und bilden gegenwärtig fast ausschließlich das Ausgangsmaterial für dessen Darstellung. Um üppiges Wachstum zu erzielen, erhält die Bouillon einen Zusatz von 4—5 % Glycerin. Irgend welche Vorzüge der Pferdefleischbouillon (GUTZEIT) vor der üblichen Rindfleischbrühe haben wir ebensowenig wie FOTH[72] konstatieren können. Was die Züchtungsdauer anbetrifft, so haben sich die einzelnen Autoren an sehr verschiedene Normen gehalten: ROUX-NOCARD 1 Monat, PEARSON 14 Tage, BANG 6 Tage, SACHAROFF[216] sogar 3—6 Tage, dagegen DE SCHWEINITZ & KILBORNE 2 Monate und PREISZ (nach MAKOLDY) 3 Monate. KRESLING hat den Termin noch bedeutend verlängert. Ausgehend von der Thatsache, dass das aus Bouillon dargestellte Malleïn außer den Bakterientoxinen noch heterogene organische Substanzen enthalten muss, deren fiebererregende Wirkung jedenfalls nicht ausgeschlossen werden kann, war er bestrebt, den Abbau dieser Substanzen durch die Bakterien soweit als möglich zu treiben. Zu diesem Behuf filtrierte KRESLING[135] die gut gewachsenen Kulturen durch Thonkerzen und beschickte das Filtrat immer wieder von neuem mit virulenten Rotzbazillen. Obwohl noch bei der 15. Aussaat auf ein und derselben Bouillon Kulturen angingen, begnügte er sich für die praktischen Zwecke mit 3maliger Wiederholung der Prozedur. Späterhin überzeugte er sich, dass der gleiche Grad von Abbau auch ohne zwischengeschaltete Filtration erreicht wird, wenn man die Züchtungsdauer auf 8—10—12 Monate protrahiert. Alle

Autoren sterilisieren ihre Kulturen vor der Filtration. Das Filtrat lebender Kulturen bietet keine Vorzüge (SACHAROFF[236]).

c) Präzipitate aus filtrierten Rotzkulturen waren von DE SCHWEINITZ & KILBORNE schon vor der Entdeckung des Malleïns mit Hilfe von absolutem Alkohol gewonnen worden. Die Verwertung derselben zur Rotzdiagnose haben A. BABES, V. BABES und MOTOC[9, 10] unter der Bezeichnung »Morvin«, FOTH[71, 72] als »trockenes Malleïn« in die Praxis eingeführt. Erstere bedienten sich zur Fällung des Toxins verschiedener Mittel wie Schwefelammon, Magnesiumsulfat oder eines Gemisches von absolutem Alkohol und Aether; FOTH sowie BONOME & VIVALDI[26], TRÖSTER[275] u. a. benutzten hierzu nur absoluten Alkohol. Man darf sich nicht vorstellen, dass das auf diesem Wege dargestellte Produkt das Toxin des Rotzes als chemisch reinen Körper enthält, vielmehr wird, wie GUTZEIT zeigte, das Toxin bei der Fällung von den Eiweißkörpern mitgerissen.

d) Die Bakterienleiber durch Hitze abgetöteter Rotzerreger besitzen, wie schon BROMBERG gezeigt hatte, giftige Eigenschaften. Dass die Wirkung solcher toxischen Aufschwemmungen mit derjenigen des Malleïns identisch ist, beweisen die Versuche von SACHAROFF[236] (bei 120° sterilisierte Bouillonkulturen oder Emulsionen von Kartoffelkulturen) und von KLEPZOFF (durch Trocknen getötete Rotzbazillen). Praktische Verwertung im Großen hat dieser Typus der Malleïnbereitung trotz SACHAROFFS Empfehlung niemals gefunden.

Nachfolgend geben wir einige Details über die Darstellung einiger der verbreitetsten Malleïnsorten.

Zur Gewinnung des Malleïn Roux[189] im Institut PASTEUR dienen Rotzbazillen, deren Virulenz durch intravenöse Verimpfung auf Kaninchen auf maximaler Höhe erhalten wird. Die Aussaat geschieht auf glycerinhaltige Bouillon (in Kölbchen zu 250 ccm), welche 1 Monat im Brutschrank bei 35° C belassen, darauf bei 110° sterilisiert und dann auf dem Wasserbade bis auf $^1/_{10}$ ihres ursprünglichen Volumens eingeengt wird. Nach Filtration dieses Rückstandes durch gehärtetes Papier erhält man eine dunkelbraune, syrupartige Flüssigkeit, das »Rohmalleïn (malléïne brute)«, welches sich dank seinem hohen Glyceringehalte (ca. 50 %) sehr gut in gewöhnlichen verkorkten Flaschen aufbewahren lässt, ohne zu verderben. Vor dem Gebrauch muss es jedesmal wieder um das Zehnfache mit einer 5 promill. Karbollösung verdünnt werden.

Bei der Präparation des Malleïns, welches für das Russische Reich in dem Laboratorium des Verfassers hergestellt wird, verfährt KRESLING gegenwärtig in der Weise, dass er einen bestimmten, besonders toxischen Stamm von Rotzbazillen in 5 % Glycerin enthaltender Bouillon nicht weniger als 8 Monate bei 37° C kultiviert. Die Züchtung geschieht in abgemessenen Bouillonmengen (600—800 ccm). Das Gesamtquantum einer Serie beträgt 30—40 Liter. Die auf ihre Reinheit geprüften Kulturen unterliegen der Abtötung bei 110° und Filtration durch Thonkerzen. Der während der Züchtungsperiode entstandene Verdunstungsverlust wird während der nunmehr erfolgenden Toxizitätsbestimmung (an rotzkranken und an gesunden Pferden) so weit durch Wasser ersetzt, dass die diagnostische Dosis für ein Pferd gerade 1 ccm beträgt. Das fertige Präparat kommt nur in Einzeldosen und zwar in zugeschmolzenen Glasampullen zur Versendung*).

*) Diese Art des Ablasses ist dadurch geboten, dass die Arbeitsbedingungen, unter denen die russischen Tierärzte das Malleïn anzuwenden gezwungen sind, ihnen bei weitem nicht immer die Möglichkeit geben, Verdünnungen konzentrierter Flüssigkeiten oder Lösungen trockener Präparate in steriler Weise auszuführen.

Das Malleïn (s. Morvin) Babes[11] wird gegenwärtig derart bereitet dass reichliche Kulturen aus virulentem Materiale in einer Kartoffelpaste hergestellt werden; die Kulturen bleiben 5—6 Wochen im Brutofen, kommen dann in ein Wasserbad von 68° während 3½ Stunden, werden dann mit Wasser emulsioniert, darauf filtriert, und der Filterniederschlag wird mit Alkohol und dann mit Aether gründlich gewaschen. Hierauf wird das Pulver unter der Luftpumpe rasch getrocknet.

Den Ausgangspunkt für das Malleinum siccum Foth[72, 74] bilden wiederum Bouillonkulturen mit einem Zusatz von 4,5 % Glycerin. Zur Aussaat dienen durch fortgesetzte Verimpfung auf Feldmäuse, Meerschweinchen oder Katzen möglichst virulent erhaltene Rotzbazillen. Die Kulturen werden in möglichst großen Gesamtmengen in Kölbchen zu 100—250 g angelegt, 3 Wochen bei 37,7° C gezüchtet und dann, nach Prüfung ihrer Reinheit, bei einer konstanten Temperatur von 76° C bis auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volumens eingeengt. Hierauf erfolgt Filtration durch ein einfaches Faltenfilter aus schwedischem Fließpapier. Das nunmehr fertige flüssige Malleïn wird in dünnem Strahl in die 25—30fache Menge möglichst absoluten Alkohols eingegossen, wo fast augenblicklich ein dichter, feiner, weißer Niederschlag entsteht. Dieser wird nach 24 Stunden auf einem Saugfilter gesammelt, von Alkohol befreit und schließlich im Vacuum ohne Erwärmung aber in Gegenwart von frisch ausgeglühtem Chlorcalcium getrocknet. Das Endprodukt ist ein sehr leichtes, voluminöses, fast weißes, durchaus nicht hygroskopisches Pulver, welches sich in Wasser absolut klar lösen muss.

Die chemische Natur der wirksamen Substanz des Malleïns ist nicht aufgeklärt. Helmann vermutete, dass sie ein Alkaloïd sei, da ihm mit dem wässrigen Auszuge von Rotzbazillen, besonders nach Ansäuerung mit HCl einige der üblichen Alkaloïdreaktionen gelangen; Kresling[134] konnte jedoch bei der Fortsetzung dieser Arbeiten in keiner Weise ein Alkaloïd isolieren. Gutzeit glaubte durch alkoholische Quecksilberchloridlösung einen flüchtigen Körper mit den spezifischen Eigenschaften des Malleïns ausgefällt zu haben. Babes[10] endlich spricht sich entschieden dafür aus, dass es sich um an Eiweiß gebundene Enzyme handelt.

Da wir schlechterdings nicht in der Lage sind, mit einem chemisch bekannten Körper arbeiten zu können, so muss in jedem einzelnen Falle die Toxizität des für die Praxis bestimmten Malleïns durch den Tierversuch festgestellt werden. Da sich jedoch für diesen Zweck die kleinen Laboratoriumstiere durchaus nicht eignen, so bleibt nichts anderes übrig, als die Prüfung des Malleïns, d. h. die Bestimmung der diagnostischen Dosis, direkt an gesunden und an rotzkranken Pferden auszuführen.

2. **Die Malleïnreaktion.** Das Malleïn stellt ein Gift dar, welches offenbar in jedem Säugetierorganismus, in genügender Menge eingeführt, eine gewisse Reaktion hervorzurufen vermag. Vor allem ist es eine Erhöhung der Körpertemperatur, welche sich durch große Dosen ohne weiteres erzeugen lässt; in zweiter Linie kommen gewisse allgemeine Intoxikationserscheinungen in Betracht, wie wir sie bereits auf S. 1031 skizziert haben; endlich kann an der Injektionsstelle bei empfindlichen Individuen eine schnell vorübergehende teigige Schwellung des Unterhautzellgewebes beobachtet werden. Wird die Dosis genügend klein gewählt, so tritt nach deren Applikation keine der genannten Folgeerscheinungen ein, oder aber dieselben sind nur schwach angedeutet.

Die diagnostische Bedeutung des Malleïns beruht nun eben darauf, dass rotzkranke Tiere, speziell Pferde, in sogleich zu besprechender Weise auf so geringe Rotztoxindosen reagieren, welche von den entsprechenden normalen Individuen völlig oder fast völlig anstandslos vertragen werden.

Im folgenden geben wir in Kürze die Kardinalerscheinungen, durch welche die Reaktion rotzkranker Pferde auf eine richtig gewählte Dosis von Malleïn charakterisiert ist.

Die Temperaturreaktion. Der Temperaturanstieg beginnt ent-entweder 6—8 Stunden nach der Malleïninjektion, um in weiteren 6 bis 8 Stunden seinen Höhepunkt zu erreichen, oder aber er setzt erst nach 10—12 Stunden ein und strebt in steiler Kurve zum Maximum, welches in beiden Fällen zwischen 40—42° C liegt. Auf dieser Höhe hält sich das Fieber mit geringen Schwankungen einige Stunden und sinkt darauf mehr oder weniger gleichmäßig ab, meist jedoch ohne am Schluss der ersten 24 Stunden wieder normalen Temperaturen Platz zu machen. Der zweite Tag zeigt fast immer eine erneute, wenn auch geringere Fieberbewegung; indessen kommt es auch vor, dass sie der ersten wenig an Intensität nachsteht, ja sogar dieselbe übertrifft.

Die lokale Reaktion an der Injektionsstelle äußert sich darin, dass nach 6—10 Stunden im Unterhautzellgewebe eine anfangs scharf umschriebene, derbe, heiße, späterhin mehr diffuse, teigige Geschwulst auftritt, welche nicht weniger als 15 cm im Durchmesser hält. Die Hitze und Schmerzhaftigkeit der Geschwulst lässt schon am 2. Tage bedeutend nach, während ihre Dimensionen zuzunehmen fortfahren, bis sie nach 3—5—8 Tagen vollkommen verschwommen und resorbiert ist.

Die Allgemeinerscheinungen tragen nach unseren Erfahrungen keinen konstanten Charakter. Die Abgeschlagenheit und die Appetitverringerung entsprechen der Höhe des Fiebers. Alle übrigen Intoxikationssymptome von seiten des Zirkulationsapparates, der Respiration und Muskulatur stehen in Abhängigkeit von der Empfindlichkeit des Individuums einerseits und von der Darstellungsmethode des angewandten Präparates andererseits.

In der Praxis können die mannigfachsten Abweichungen von diesem Schema die Beurteilung der Reaktion erschweren. Der Grund für dieselben liegt nicht selten in äußeren Bedingungen, unter denen Injektion und Beobachtung ausgeführt worden sind. Deshalb haben wir uns zunächst dieser Frage zuzuwenden.

3. **Technik der Malleïnisation.** Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, kann man diagnostisch verwertbare Resultate nur dann erzielen, wenn das Malleïn in richtiger Dosis, das heißt in einer solchen verwandt wird, welche von nicht rotzig infizierten Pferden reaktionslos vertragen wird, während sie bei rotzkranken Pferden die soeben skizzierten Erscheinungen hervorruft. Die Bestimmung der Dosis ist Sache der Malleïnproduzenten. Dieselbe ist zum Beispiel für das Rohmalleïn Roux auf 0,25—0,30 (oder 2,5—3,0 der Verdünnung), für das russische Malleïn auf 1,0, für das Malleïn Babes auf 0,02—0,03, für das Malleïn Foth auf 0,06—0,07 normiert. Naturgemäß haben diese Zahlen nur die Bedeutung von Mittelwerten. Der von Beinarowitch ausgehende Vorschlag, die diagnostischen Injektionen in einem ganz bestimmten Verhältnis zum Körpergewicht der Tiere zu dosieren, geht in dem Streben nach Genauigkeit zu weit und lässt den wichtigen Umstand außer acht, dass Tiere gleichen Gewichtes individuell verschieden empfindlich gegen

ein und dasselbe Toxin sein können. Für die Praxis genügt es, sich im allgemeinen an die Durchschnittsdosis zu halten, dieselbe allenfalls etwas zu verringern, wenn es sich um junge oder kleine oder verfeinerte Tiere handelt, oder aber etwas zu erhöhen, falls sie für besonders große Tiere bestimmt ist.

Als Injektionsstelle wird die Vorderbrust oder die Seitenfläche des Halses gewählt. Wir geben der ersteren aus doppelten Gründen den Vorzug. Einmal ist hier die Haut verschieblicher und lockerer, so dass eine Einspritzung in tiefer gelegene Schichten mit Sicherheit vermieden werden kann; zweitens fällt hier die Massagewirkung fort, welche am Halse durch die größere Hautspannung und die selbst bei Stallruhe beständig stattfindenden Bewegungen ausgeübt wird. Deshalb kommt an der Vorderbrust die lokale Reaktion zu ungestörterer Entwickelung: die Geschwulst liegt in ihrer Gesamtmasse in Unterhautzellgewebe (ohne sich zum Teil im intermuskulären Bindegewebe zu verbergen, wie dies häufig am Halse der Fall ist), tritt überaus relief hervor, und ihre Dimensionen können durch Messungen zahlenmäßig bestimmt werden.

Die Thermometrierung muss, um ein richtiges Urteil über den Typus der Temperaturkurve zu gewinnen, möglichst häufig ausgeführt werden (am 1. Tage wenigstens alle 2 Stunden), jedoch braucht man damit nicht früher zu beginnen als in der 6. Stunde nach der Einspritzung, welche man daher am zweckmäßigsten auf die Zeit zwischen 10 und 12 Uhr abends verlegt. Es bedarf wohl kaum der besonderen Erwähnung, dass die »normale« der Malleïnisierung vorausgehende Temperatur des Versuchsobjektes bekannt sein muss, und zwar womöglich für den Zeitraum von 2 Tagen.

Alle äußeren Bedingungen, welche auf die Körperwärme der Tiere von störendem Einfluss sein könnten, sind für die Beobachtungsdauer sorgfältig zu eliminieren. Vor allem müssen die Pferde daher schon während der Voruntersuchung, sowie während der Reaktionsperiode selbst, in völliger Ruhe und in ein und demselben Raume gehalten werden. Ferner ist es von Wichtigkeit, dass die Pferde zur Zeit des Temperaturanstieges nicht mit kaltem Wasser getränkt werden; denn, wie Matweïeff an einer Reihe unserer Versuchstiere festgestellt hat, kann bei Unterlassung dieser Vorsichtsmaßregel die Fieberkurve derart entstellt werden, dass sie jeden diagnostischen Wert einbüßt. Endlich sei nur noch das selbstverständliche Postulat absoluter Asepsis bei der Einspritzung erwähnt, dessen Nichtbefolgung zu groben Irrtümern in Bezug auf örtliche und thermische Reaktion führen kann.

4. **Beurteilung der Malleïnreaktion.** Zwischen dem gänzlichen Ausbleiben aller Reaktionserscheinungen und dem Auftreten des vollen sub 2. geschilderten Bildes wird in der Praxis eine ganze Reihe von Uebergängen angetroffen. Dieser Umstand hat Babes[11] sogar veranlasst eine eigene Nomenklatur einzuführen, indem er große und kleine typische Reaktion und große und kleine atypische Reaktion unterscheidet. Schon die Kardinalfrage, was überhaupt als typische Reaktion anzuerkennen sei, hat noch keine einheitliche Beantwortung gefunden.

Einzelne Autoren (Kalning, Foth[73], Preusse[215] u. a.) verlegen das Hauptgewicht nur auf die Temperatursteigerung, die durch das Mallein hervorgerufen wird. Andere berücksichtigen zwar auch die örtliche Geschwulstbildung, bemessen aber die thermische Reaktion nur nach der

Differenz ante et post injectionem (1—1,5—2° C), ohne die absolute erreichte Temperaturhöhe in Anschlag zu bringen (HELMANN, NOCARD, LECLAINCHE[147], JOHNE[112], DIECKERHOFF & LOTHES, MALZEFF[166], THOMASSEN u. a.), und wollen sogar nach der Größe dieser Differenz den Grad des Rotzverdachtes bemessen (SCHINDELKA[249], FREDERIKSE u. a.) Schon richtiger ist es jedenfalls, die absolute Höhe, welche die Temperatur nach der Malleïninjektion erreicht, als Maßstab für die Beurteilung der thermischen Reaktion heranzuziehen (MAC FADYEAN[157], TRÖSTER[277], BABES[11]), denn haben wir es mit sehr niedrigen Ausgangstemperaturen zu thun, so kann selbst bei einem Anstieg um 2° die Kurve noch unterhalb derjenigen Grenze (40° C) bleiben, welche wir als Minimum der Malleïnwirkung bei rotzigen Pferden ansetzen müssen. Selbstverständlich darf es sich auch hier nicht um ein bloßes Emporschnellen der Temperatur bis über das erwähnte Minimum handeln, sondern ihre Kurve muss einem ganz bestimmten Typus entsprechen. Was diesen letzteren anbetrifft, so sind die meisten (NOCARD[189], PREUSSE[215], HUTYRA & PREISZ, BABES[11] u. s. w., u. s. w.) darin einig, dass er durch die mindestens 24 Stunden andauernde Erhebung der Temperatur über das Ausgangsniveau charakterisiert wird, wobei der Anstieg dieser lang gestreckten Kurve im allgemeinen steiler ist als der Abfall. SCHINDELKA[249], FOTH u. a. halten ein geringes Einsinken der Kurve auf ihrer Höhe für charakteristisch, SEMMER[256], BABES[11] u. a. — einen erneuten Anstieg am 2. Tage nach der Malleïninjektion.

Auch die lokalen Veränderungen an der Injektionstelle finden keine einheitliche Beurteilung. Während die einen, wie soeben angedeutet, sie als diagnostisch belanglos übersehen und andere ihnen nur eine sekundäre Bedeutung zuerkennen, stellt gegenwärtig die Mehrzahl an eine typische Malleïnreaktion die Anforderung, dass sie von einer großen, schmerzhaften und tagelang persistierenden Geschwulst begleitet sei. Die Geschwulst abszediert niemals, wenn die Einspritzung lege artis ausgeführt war.

Nach meiner Erfahrung stellt die Geschwulstbildung durchaus einen integrierenden Bestandteil der Malleïnreaktion dar, denn wir haben sie bei rotzkranken Pferden auch dann auftreten sehen, wenn die Temperatursteigerung mangelhaft war oder ganz ausblieb, sei es weil eine zu geringe Malleïndosis zur Anwendung kam, sei es weil die Pferde sich bereits an Malleïn gewöhnt hatten oder aber schon vor der Injektion fieberten. Offenbar müssen wir die enorme Flüssigkeitsansammlung um das eingeführte Toxin herum als eine spezifische Abwehrbewegung auffassen, zu der nur der infizierte Organismus befähigt ist; hierfür spricht das Resultat einiger unserer Versuche, welche darauf schließen ließen, dass die ins Feld geführte Flüssigkeit befähigt ist, die toxische Wirkung des Malleïns zu paralysieren.

Die typische Malleïnreaktion setzt sich somit aus zwei Komponenten zusammen: 1. aus einer Temperatursteigerung auf nicht weniger als 40° C und von mindestens 24 Stunden langer Dauer, 2. aus einer mehrere Tage sich haltenden Geschwulst an der Injektionsstelle von wenigstens 15 cm Durchmesser, meist aber bedeutend größeren Dimensionen.

Auftreten einer typischen Reaktion stellt die Diagnose »Rotz« ebenso sicher, wie völliges Ausbleiben jeglicher Reaktionserscheinungen*) Rotz

*) Kurz dauernde und geringe Temperaturerhebungen und ebensolche Hautschwellungen sind praktisch überhaupt nicht als Reaktionserscheinungen in Anschlag zu bringen.

ausschließen lässt. Dagegen berechtigen sogenannte atypische Reaktionen zu keiner Diagnosenstellung.

Der Grund für die Abweichungen vom Typus ist entweder in mangelhafter Ausführung der Malleïnisation zu suchen oder er beruht darauf, dass das betreffende Pferd, obwohl rotzkrank, nicht imstande ist, typisch auf Malleïn zu reagieren. Letzterer Fall wird bisweilen bei weit vorgeschrittenem Rotz beobachtet (NOCARD, SEMMER, COCHRANE u. a.), der meist auch ohne Hilfe von Malleïn erkannt werden kann, und ferner bei Tieren, welche zur Zeit der Einspritzung bereits fiebern und schon deshalb von der Malleïnprüfung auszuschließen sind. Auch durch gewisse Medikamente, wie Chinin und Karbol (subkutan) kann nach den Versuchen von JEWSEÏENKO die Reaktionsfähigkeit zeitweilig beeinträchtigt werden. In den meisten Fällen kann der Zweifel durch eine lege artis ausgeführte zweite Einspritzung gehoben werden, jedoch hat man sich vor einer zu frühzeitigen Wiederholung zu hüten. Obwohl BABES u. a. eine Pause von 8 Tagen zwischen den Injektionen für ausreichend halten, wird man doch besser thun 2—3—4 Wochen zuzuwarten, da eine Gewöhnung an das Rotztoxin nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Eine Erhöhung der Malleïndosis bei der Wiederholung, wie dies FOTH, JOHNE[112] u. a. anraten, ist unseren Erfahrungen nach nicht erforderlich.

5. **Die praktische Bedeutung des Malleïns** ist in der lebhaftesten Weise umstritten worden. Leider gestattet es mir der Raum nicht, auf diesen höchst interessanten Kampf näher einzugehen. Im folgenden können nur einige Züge aus demselben angeführt werden. Deutsche Leser finden für Spezialstudien hierüber die einschlägige Litteratur fast vollständig in den Jahresberichten von ELLENBERGER & SCHÜTZ und von BAUMGARTEN referiert; ferner sei auf die zusammenfassenden Arbeiten von KITT[120, 121] hingewiesen.

a) Die diagnostische Bedeutung des Malleïns*) wäre am besten zu illustrieren, wenn wir die Möglichkeit hätten, den Prozentsatz der Fehldiagnosen auch nur annähernd zu bestimmen. Einige in dieser Richtung gemachte Versuche, zum Beispiel diejenigen von POTAPENKO[209] und von OSSIPTSCHUK, haben keine Beweiskraft, weil sie an der Hand von ungenügend untersuchtem Material ausgeführt sind.

Die Zahl der Fälle, in denen von einer Fehldiagnose die Rede sein könnte, schrumpft immer mehr ein, je mehr wir unsere Kritik gegenüber der Malleïnreaktion, der Malleïnisationstechnik und den Obduktions-

*) Von den Forschern, welche an der Klärung dieser Frage gearbeitet haben. seien hier nur einige Pioniere genannt; von den Verteidigern des Malleïns als Diagnosticum: in Russland außer den Entdeckern MALZEFF[166], SEMMER, WLADIMIROFF, SACHAROFF[236], STEPANOFF, JAWORSKY, KRAJEWSKY[130], RADIN, WYRSHIKOWSKY, ARCHANGELSKY, KOWALEWSKY, OSSIPTSCHUK, WILLENZ, SCHADRIN; in Frankreich NOCARD. LECLAINCHE, LAQUERRIÈRE[140, 141], COMENY; in Deutschland PREUSSE, FOTH, JOHNE[112], KITT[120-122], HEYNE[99, 100], DIECKERHOFF & LOTHES, PETERS & FEHLISCH, GUTZEIT, HOLTZENDORFF; in Oesterreich-Ungarn HUTYRA, PREISZ, MAKOLDY, TROMBITÁS, SCHINDELKA, KOCOUREK, V. RÁTZ; in Rumänien BABES, FURTUNA; in England MAC FADYEAN[157, 158], HUNTING, PENBERTHY, HOARE & PEARD; in Belgien DEGIVE[62]; in Italien BONOME, BOSCHETTI; in Holland THOMASSEN; in Dänemark BANG; in Nordamerika DE SCHWEINITZ & KILBORNE. LIAUTARD; von den Gegnern des Malleïns: LEBLANC[144—146], SCHÜTZ, PRUS, HOOGKAMER, TOMILIN, POTAPENKO[209], ANDRIANOPOLIT. Endlich sind die beiden großen staatlichen Versuche von Militärkommissionen, der französischen zu Montoire[223] und der russischen zu Balakleja[301], zu nennen.

befunden an nach der Reaktion getöteten Pferden schärfen. Wie mehrfach hervorgehoben, berechtigt nur eine typische Reaktion zur Diagnosenstellung; wenn Abweichungen vom Typus bestehen, welche ja zum Teil auf technischen Fehlern beruhen können, so muss die Diagnose in suspenso bleiben. Selbstverständlich kann von einer Fehldiagnose (typische Reaktion bei angeblich gesunden Pferden) überhaupt nicht gesprochen werden, solange das fragliche Objekt nicht obduziert worden ist. Daher machen diejenigen Einwände gegen den Wert des Malleïns einen höchst naiven Eindruck, welche sich darauf stützen, dass viele Pferde nach der typischen Reaktion jahrelang weiter leben, ohne äußere Anzeichen des Rotzes zu verraten (jahrelanges Bestehen occulten Rotzes, spontane Heilung desselben). Es ist durchaus zutreffend, dass bei weitem nicht immer in den Organen von Pferden, welche typisch reagiert haben, zweifellose frische malleöse Veränderungen getroffen werden, selbst bei äußerst gewissenhafter und sorgfältiger Ausführung der Sektion. In einem Teil dieser Fälle werden alte, der regressiven Metamorphose verfallene Knoten und Knötchen gefunden, deren Charakter anatomisch und histologisch nicht mehr festgestellt werden kann. Es darf natürlich nicht dem Gutdünken des Beobachters überlassen bleiben, dieselben für rotzig oder für nicht rotzig zu erklären, sondern es müssen weitere Untersuchungen vorgenommen werden (vor allem das Tierexperiment), denen es dann auch bisweilen gelingt, die Frage zu lösen. Hierbei ist die wohlkonstatierte Thatsache wohl im Auge zu behalten, dass in alten notorischen Rotzknoten oft keine lebensfähigen Bazillen mehr vorhanden sind, während die spezifische Empfindlichkeit ihres Trägers gegen das Malleïn noch nicht geschwunden ist. In einem Teil der Fälle fehlen selbst solche zweifelhaften Knoten, welche als Anhaltspunkt dienen könnten, so dass die Gegner des Malleïns recht zu haben scheinen. Meiner Ueberzeugung nach haben wir jedoch sodann die Pflicht, eher die Vollkommenheit unserer Untersuchungsmethoden als die Richtigkeit der Malleïnangaben in Frage zu ziehen, denn bei einer ganzen Reihe von derartigen scheinbar negativen Befunden ist es uns dennoch gelungen, die Anwesenheit von Rotzbazillen nachzuweisen, indem wir aus fast sämtlichen größeren Lymphdrüsengruppen Verimpfungen an Meerschweinchen vornahmen. Bald waren es die makroskopisch unveränderten (höchstens etwas saftigeren) submaxillaren, bald die bronchialen oder die inguinalen, in mehreren Fällen die subperitonealen Lymphdrüsen, welche das infektiöse Material enthielten. Mithin müssen am Kopf, in der Lunge, an den Extremitäten, im Darm u. s. w. malleöse Prozesse bestanden haben, welche sich entweder ihrer Kleinheit wegen unserer Beobachtung entzogen hatten oder bereits selbst ausgeheilt waren.

Aus allen angeführten Gründen dürfte wohl der Prozentsatz an Fehldiagnosen durch Malleïn auf eine so minime Zahl heruntersinken, dass demselben kaum noch eine praktische Bedeutung beizumessen ist.

Ueber die praktische Bedeutung der sog. atypischen Reaktionen werden wir sogleich weiter unten gelegentlich der Tilgung des Rotzes zu sprechen haben.

b) Die therapeutische Bedeutung des Malleïns lässt sich nicht mit Sicherheit nachweisen. Da unter günstigen Bedingungen Rotz auch spontan mit Genesung endet, so besitzen wir keine unzweifelhaften Kriterien, um den Heileffekt des Malleïns zu bemessen. Andrerseits dürfen wir nicht in Abrede stellen, dass durch wiederholte Einspritzungen dieses Mittels eine gewisse Giftfestigkeit erzeugt werden kann, welche auf den

Ausgang der Rotzinfektion eventuell einen günstigen Einfluss ausübt. BABES[11], PILAVIOS, MAC FADYEAN[160] empfehlen zu diesem Zweck bei Pferden die häufige Applikation steigender Dosen. Aber auch bei weniger intensiver Malleïnbehandlung (HUEPPE, LECLAINCHE[118], JEWSEÏENKO u. a.) sind Rotzheilungen beobachtet worden. BONOME giebt an, bei einem Menschen Malleïn mit gutem therapeutischen Erfolg angewandt zu haben.

c) Die Bedeutung des Malleïns für die Tilgung des Rotzes unter den Pferden liegt auf der Hand. Wir besitzen kein anderes Mittel, welches mit gleicher Sicherheit, Schnelligkeit und Leichtigkeit den occulten Rotz aufzudecken gestattet. In früheren Zeiten war aus Pferdebeständen, in denen sich Rotz manifestiert hatte, die Krankheit kaum auszumerzen, weil wir keinerlei Anhaltspunkte dafür hatten, die bereits infizierten Tiere auszuscheiden, bevor sie offenkundige Symptome zeigten und somit bereits zur Infektionsquelle für ihre Stallgenossen geworden waren. Endlose Absperrmaßregeln, denen natürlich auch die völlig gesunden Pferde des Bestandes unterlagen, fügten außerdem den Besitzern enormen materiellen Schaden zu. Gegenwärtig kann mit Hilfe des Malleïns die Sichtung in kürzester Frist vollzogen sein. Diejenigen Pferde, welche die Injektion reaktionslos vertragen haben, werden sofort als unverdächtig freigegeben; diejenigen, welche in typischer Weise reagiert haben, für rotzkrank erklärt. Was die Tiere anbetrifft, bei denen eine atypische Reaktion zu Tage tritt, so sind sie als »verdächtig« zu betrachten und unterliegen einer resp. mehreren erneuten Malleïnisationen, um je nach deren Ausfall in die entsprechende Kategorie eingereiht zu werden. Die durch das Malleïn als rotzkrank bezeichneten Pferde werden in praxi meistens unverzüglich getötet; wie wir jedoch sogleich sehen werden, kann die Zahl der Opfer bei planmäßigem Vorgehen bedeutend verringert werden.

Es ist mehrfach der Einwand erhoben worden, dass bei diesem Verfahren auch Pferde, welche nicht an Rotz sondern an anderen Krankheiten leiden und ebenfalls auf Malleïn reagieren, unnötiger Weise geopfert werden könnten. Ganz abgesehen davon, dass einige überflüssige Opfer im Kampf gegen den Rotz weniger schaden würden als ein einziger unerkannt gebliebener Rotzfall, ist auch die Behauptung an sich unrichtig. Als Krankheiten, die sich dem Malleïn gegenüber wie Rotz verhalten sollen, wurden vor allem genannt: Druse, Lungenemphysem, chronische Pneumonieen, Katarrhe der Luftwege, Pleuritis, bösartige Geschwülste, Melanose, Botryomykose, Aktinomykose (SCHINDELKA[249, 250], LIAUTARD, TRÖSTER[276], KRAJEWSKY[131]). Demgegenüber ist hervorzuheben erstens, dass in solchen Fällen die Reaktion nur in einer Temperatursteigerung bestand und bei Wiederholung der Injektion ganz ausblieb (HUMBERT, JAWORSKY[108], WIRTZ, NOCARD[183, 189]), und zweitens, dass bei ebendenselben Krankheiten das Malleïn von anderen Beobachtern ganz wirkungslos gefunden wurde (DIECKERHOFF & LOTHES, PETERS, KITT[123], PRUSCHKOWSKY).

Es ist das unzweifelhafte Verdienst NOCARDS[187], zuerst einen planmäßigen Kampf gegen den Rotz mit Hilfe des Malleïns organisiert zu haben. Sein Programm ist in Kürze folgendes: 1. Jedes Pferd, welches irgend welche rotzverdächtigen Symptome aufweist, ist zu malleïnisieren und unterliegt, falls es typisch reagiert, der Tötung; reagiert es nicht, ist es als gesund freizugeben. 2. Sobald ein Pferd als rotzig erkannt ist, sind alle Pferde desselben Bestandes mit Malleïn zu prüfen, worauf sie in zwei

(G)ruppen geteilt werden. In die Gruppe I kommen diejenigen Tiere, welche (k)einerlei Reaktion gezeigt haben; sie stehen als gesund zur freien Verfügung des Besitzers, nur müssen sie in desinfizierte Stallungen übergeführt werden, und es wird zu ihnen kein neues Pferd hinzugesellt, welches nicht zuvor die Malleïnprobe bestanden hat. Die Gruppe II umfasst alle Pferde, welche mehr oder weniger typisch reagiert haben. Auch diese werden gesondert, aber unter strenger Kontrolle in desinfizierte Stallräume untergebracht und alle 1—2 Monate von neuem einer Malleïninjektion unterworfen. Jedes Pferd, welches während der Beobachtungszeit außer der Reaktion noch irgend ein Anzeichen von Rotz verraten sollte, wird unverzüglich getötet; dagegen können diejenigen Pferde, welche zwei aufeinanderfolgende Injektionen reaktionslos bestanden haben, als gesund freigegeben (in die Gruppe I übergeführt) werden.

Auf diese Weise wird einerseits der Rotz mit Sicherheit aus dem Bestande ausgemerzt und andrerseits ein Teil der zur Zeit der ersten Prüfung an occultem Rotz leidenden Tiere dem Besitzer erhalten, indem man sie unter Bedingungen genesen lässt, welche für den zweifellos gesunden Teil des Bestandes keine Gefahr involvieren.

Diese Tilgungsmethode ist nicht nur von NOCARD selbst vielfach in großem Maßstabe (z. B. bei den Fiakerkompagnieen von Paris), sondern häufig auch von andern mit glänzendem Erfolge angewandt worden. Zweifellos ist sie noch weiter vervollkommnungsfähig. Schon JOHNE[112] erklärte es für ratsam, wenn irgend möglich, die Diagnose auf eine zweimalige Malleïnisation zu stützen. Die von der rumänischen Regierung zur Erforschung des Malleïns eingesetzte Kommission (BABES[11], FURTUNA) erklärte sich für eine noch häufigere Applikation des Malleïn vor der Diagnosestellung und erweiterte den Rotztilgungsplan auch in anderweitiger Beziehung. Sie verlangt, dass alle ins Land eingeführten Pferde gleich nach ihrer Ankunft malleïnisiert werden. Dieselbe Maßregel sollen die Besitzer bei jedem neu gekauften Pferde anwenden. Systematische Malleïnisierungen und Remalleïnisierungen sind in jedem Pferdebestande auszuführen, welcher mit einem rotzkranken Tiere in Berührung gekommen ist. Was die Einzelheiten der in jedem Falle zu befolgenden Regeln anbetrifft, so fasst sie BABES folgendermaßen zusammen:

»Auf Grund unserer Untersuchungen empfehlen wir einstweilen folgendes Vorgehen zum Zwecke der Bekämpfung des Rotzes: Vernichtung der manifest rotzigen Pferde, zweimalige Malleïnisierung in Zwischenräumen von 1 bis 2 Wochen behufs Sicherung der Reaktion, Separieren der Pferde, welche wenigstens einmal typisch reagiert haben, in dem gründlich desinfizierten Stalle, sowie Entfernung und Freigeben der nicht reagierenden oder blos atypisch reagierenden Pferde aus demselben, Vernichtung jener Pferde, welche irgend ein verdächtiges Symptom und typische Reaktion gezeigt haben, individuelle Trinkgefäße und Utensilien für die reagierenden Pferde, welche blos unter bestimmten Vorsichtsmaßregeln zur Arbeit benutzt werden dürfen, systematische Malleïnisierung dieser Pferde mit steigenden Dosen während eines Monates; nach Verlauf des zweiten Monates zwei Malleïnisierungen mit der gewöhnlichen Dosis: jene Pferde, welche noch typisch reagieren, werden entweder getötet oder, wenn zu zahlreich oder wertvoll, von neuem behandelt und nach einem weiteren Monat auf ihre Reaktion hin untersucht, worauf die Tötung der dennoch reagierenden Pferde angezeigt ist. Wertvollere Pferde kann man

allerdings noch längere Zeit in Behandlung lassen, nachdem diese Pferde, wie wir gesehen haben, in den meisten Fällen keinerlei offene rotzige Veränderungen aufweisen. Die Pferde können ohne große Ansteckungsgefahr um so mehr in Beobachtung bleiben, als die reagierenden und, ohne klinische Symptome aufzuweisen, getöteten Pferde in etwa 80 % kein infektiöses Material mehr erkennen lassen.«

Es muss vorab weiteren praktischen Erfahrungen überlassen bleiben zu entscheiden, ob die komplizierte rumänische Methode, welche jedenfalls mit größerem Aufwand an Zeit und Kosten verbunden ist, so wesentliche Vorteile bietet, dass sie in praktischer Beziehung den Vorzug vor dem NOCARDschen Verfahren beanspruchen kann.

D. Diagnostische Injektion heterogener Substanzen.

Von zwei Gesichtspunkten aus haben die Versuche, durch Einspritzung heterogener Substanzen die Rotzdiagnose sicherzustellen, ihre Berechtigung gehabt. Einmal handelte es sich darum zu konstatieren, ob dem Malleïn eine spezifische Wirkung auf den rotzig infizierten Organismus eigen ist, oder ob es seine Wirkung mit anderen Bakteriengiften und chemischen Präparaten gemein hat. Zweitens wurde die alte Vorstellung wieder kontrolliert, dass es möglich sei, durch künstlich erzeugtes Fieber den occulten Rotz zu offenkundiger Exazerbation zu bringen.

1. Bakteriengifte. Die Extrakte folgender Bakterienarten sind zum Vergleich mit dem Malleïn herangezogen worden: dasjenige der Tuberkelbazillen von SEMMER[254], WALTER[112], NOCARD[182], PRUSCHKOWSKY, das des sog. Pneumobacillus liquefac. bovis von ARLOING, dasjenige des Pneumobacillus (FRIEDLÄNDER) und des B. pyocyaneus von SCHINDELKA[250] und SCHATTENFROH, vom letzteren auch das des Rhinosklerombacillus, endlich Extrakte aus B. coli comm. und B. prodigiosus von SEMMER[254]. Einige dieser Substanzen waren zwar imstande, wie ja fast alle Bakterientoxine, eine gewisse Hyperthermie hervorzurufen und angeblich sogar stärker bei rotzig infizierten Individuen als bei gesunden, trotzdem aber brachte keine derselben das zuwege, was wir als typische Reaktion nach Malleïn kennen gelernt haben.

2. Blutpräparate. Ausgehend von der Voraussetzung, dass das Blut rotzkranker Tiere malleöses Toxin enthalten müsse, versuchte BOSCHETTI das Malleïn dadurch zu ersetzen, dass er den zu untersuchenden Pferden durch Aderlass ca. 25 cm Blut entzog und das hieraus gewonnene Serum, nach Sterilisation bei 55—58° C ebendenselben Tieren wieder subkutan einspritzte. Nach seiner Angabe haben sowohl er selbst als auch einige seiner Landsleute auf diese Weise die gleichen Resultate erzielt wie mit Malleïn, allerdings etwas schwächer und nur im Sinne der Temperaturreaktion. Von den anderwärts ausgeführten Nachprüfungen dieser Methode sind allein diejenigen von JEWSEÏENKO angeblich günstig ausgefallen, während alle übrigen Beobachter (SEMMER[254], BARNI, STEPANOFF) durchweg negative Resultate zu verzeichnen hatten.

BABES[8] stellte ein eigenartiges Extrakt aus Rinderblut dar, indem er zunächst mit Zinkpulver die Formelemente und den größten Teil des Serumalbumines aus demselben ausschied, darauf, nach Filtration, die Zinkreste durch schwefelsaures Kali entfernte, die Flüssigkeit im Vacuum bei 35° einengte und endlich das Produkt in Glycerinwasser wieder

auflöste. Dieses Extrakt soll bei rotzigen Meerschweinchen und Pferden Temperaturreaktion auslösen, bei gesunden dagegen nicht; außerdem soll es gleich andern irritierenden Substanzen beim Rotz eine Exazerbation des Prozesses bewirken.

3. Chemische Substanzen. Es war schon von CAGNY das Terpentin als Diagnosticum vorgeschlagen worden, weil es imstande sei, den latenten Rotz manifest zu machen, und in gleichem Sinne hatte es CHARDIN weiterempfohlen. SEMMER[254] und nach ihm JEWSEÏENKO spritzten es als Surrogat für das Malleïn ein, erzielten aber im günstigsten Falle nur Geschwulstbildung, und auch diese nicht mit diagnostisch verwertbarer Gesetzmäßigkeit.

Einen zweiten chemischen Stoff, das Argentum colloidale (CREDÉ) oder »Kollargol«, haben DIECKERHOFF[63] und LEONHARDT und nach ihnen RÖDER, RASSAU und PLEMPER VAN BALEN die Fähigkeit zugeschrieben, den verborgenen Rotz zum offenen Ausbruch zu bringen, wenn es Pferden in Dosen von 40,0 einer 1proz. Lösung intravenös eingeführt wird; jedoch handelt es sich auch hier um keinen konstanten Effekt, wie die in Deutschland auf ministerielle Verordnung ausgeführten Versuche von BLOME, HEYNE, ARNDT & PETERS[175] zeigen. Auch der Gedanke, die Temperatursteigerung, welche durch Kollargolinjektionen hervorgerufen wird, zur Rotzdiagnose heranzuziehen, muss nach den Experimenten von BALDONI, PÖTSCHKE, RÖDER und MALZEFF[167] als verfehlt aufgegeben werden.

E. Agglutination.

Die Ergebnisse der Agglutinationsforschung auf dem Gebiete anderer Infektionskrankheiten, insbesondere des Abdominaltyphus, hatten den Gedanken nahegelegt, die Agglutination auch beim Rotz zu diagnostischen Zwecken heranzuziehen. Im Jahre 1896 machte MAC FADYEAN[159] einen vorläufigen Versuch in dieser Richtung mit dem Blute eines notorisch rotzkranken und eines gesunden Pferdes. Bald darauf wiederholte FOULERTON das Experiment mit dem Blutserum eines an Rotz erkrankten Mannes, mehrerer gesunder Menschen und einiger (4) Typhuspatienten, sowie mit einer Probe von Diphtherieheilserum. Beide genannten Forscher hatten sich an die bei der WIDALschen Typhusreaktion übliche Technik gehalten und infolgedessen das Serum, wie wir gleich sehen werden, in zu starken Konzentrationen (nur bis 1 : 20) auf die Rotzbazillen einwirken lassen, um brauchbare Resultate zu erzielen. WLADIMIROFF[297], welcher seine Arbeiten über Rotzagglutination gleichfalls im Jahre 1896 begonnen und darauf mit seinem Schüler AFANASSIEFF fortgeführt hatte, teilte auf dem internationalen Kongress zu Moskau mit, dass schon das Serum normaler Pferde in Verdünnungen bis zu 1 : 300 den Bac. mallei agglutiniert, während das Serum rotziger Pferde sich in noch weit schwächeren Lösungen aktiv erweist. Diese Thatsache ist dann auch von der Mehrzahl der späteren Forscher auf diesem Gebiete berücksichtigt worden, nur einige, wie DEDIULIN, NIKOLSKY, JENSEN, PETROWSKY[200] u. a. haben den Wert ihrer Untersuchungen durch Benutzung zu starker Serumkonzentrationen illusorisch gemacht.

1. **Der Agglutinationsprozess** vollzieht sich bei den Rotzbazillen ziemlich langsam und gelangt nicht etwa in wenigen Stunden, sondern (an lebenden Bakterien) erst nach Tagen zum völligen Abschluss.

a) Makroskopisch stellt sich das Bild folgendermaßen dar. In Bouillonkulturen oder lege artis angefertigten Suspensionen erzeugen die Rotzbazillen eine so zarte Trübung, dass die einzelnen Partikel, welche die Trübung bedingen, selbst bei Lupenbetrachtung nicht zu unterscheiden sind. Auf Zusatz agglutinierenden Serums ballen sich die Bazillen mehr oder weniger zusammen, wodurch die Suspension ein gröber oder feiner gekörntes Aussehen erhält. Natürlich hängt die Art der Körnung von der Menge und der Stärke des hinzugefügten Serums ab; unter Umständen entstehen sehr bald große Flocken und Klumpen, zwischen denen die klare Flüssigkeit zu sehen ist. Allmählich sinken die agglutinierten Massen zu Boden, um dort einen lockeren Niederschlag zu bilden, der beim Schütteln des Reagenzglases, in Stückchen zerfallen, aufsteigt, — im Gegensatz zu dem Sediment, welches auch in gewöhnlichen Bouillonkulturen oder Suspensionen von Rotz entsteht, aber viel spärlicher und von zähschleimiger Konsistenz ist. Ob es zur völligen Aufklärung der Flüssigkeit kommt, hängt von dem Verhältnis der Bakterienmenge zur Menge und Stärke des Serums ab, denn wenn letzteres nicht imstande ist, alle vorhandenen Bazillen in den Prozess hineinzuziehen, so bleibt die Flüssigkeit gleichmäßig getrübt, und nur der Charakter des Bodensatzes weist auf die stattgehabte Agglutination hin. Wenn man mit lebenden Rotzbazillen arbeitet, so sieht man in den meisten Fällen, wie nach einiger Zeit die klar gewordene Flüssigkeit sich von neuem trübt infolge von Neuwuchs der Bazillen, welcher bedeutend üppiger zu sein pflegt als in gewöhnlichen Rotzkulturen. Der ganze Cyklus nimmt 3—7 Tage in Anspruch. Bei Benutzung abgetöteter Kulturen verläuft der ganze Prozess bei weitem schneller (in 1—2 Tagen) und gewinnt noch dadurch an Deutlichkeit, dass die Sedimentierung leichter vor sich geht und jede Täuschung durch gleichzeitiges oder nachträgliches Wachstum von Bazillen ausgeschlossen ist.

b) Mikroskopisch lässt sich das Bild am besten bei schwacher Agglutination verfolgen. Es wird dadurch eingeleitet, dass die Molekularbewegung der Rotzbazillen immer schwächer wird. Die Konturen der einzelnen Individuen werden immer unregelmäßiger, und gleichzeitig gruppieren sich die meisten derselben zu Haufen, wo sie bald in Kügelchen, Körnchen, verschieden geformte Partikel zerfallen. Wenn Neuwuchs eintritt, so geht er nicht nur von den freigebliebenen Individuen aus, sondern auch von den agglutinierten Haufen; hierbei entstehen, wie früher (Bd. II, S. 721) erwähnt, nicht selten zunächst Wirrsale von langen ungeteilten Fäden.

Es ist a priori klar, dass der Agglutinationsprozess sich unter dem Mikroskop bedeutend weiter verfolgen lässt, als mit unbewaffnetem Auge. Verdünnungen des Serums, welche die Trübung im Reagenzglase schon gar nicht mehr zu beeinflussen scheinen, erweisen sich oft im hängenden Tropfen noch als so weit aktiv, dass sie die Molekularbewegung aufheben und lockere, aus wenigen difformierten Individuen bestehende Verbände zustande bringen.

2. **Technik.** Für den erfahrenen Experimentator bietet die Agglutinationstechnik keinerlei Schwierigkeiten. Dem weniger Geübten drohen jedoch einige Klippen, einmal weil mannigfache Manipulationen, wie Verdünnen und Mischen, mit überaus faulfähigen Substanzen (Serum, Bouillon) ausgeführt werden müssen, zweitens weil nur ein absolut gleichmäßiges Arbeiten brauchbare Resultate verspricht.

a) Ursprünglich wurden nur lebende Bakterien zu Agglutinationszwecken verwendet, wobei drei Methoden zur Anwendung kamen. I. Zu Bouillonkulturen des Bac. mallei wurden die zu prüfenden Sera in verschiedenen Proportionen hinzugesetzt (MAC FADYEAN [159], DEDIULIN [57], NIKOLSKY, JENSEN, RABIEAUX, ARPÁD). II. Die flüssigen Kulturen wurden durch Bakterienemulsionen ersetzt, und zwar geschah die Aufschwemmung entweder in destilliertem Wasser (DEDIULIN [58], TIMTSCHENKO), oder in Kochsalzlösung (0,5% FOULERTON, 1% DEDIULIN [59]), oder endlich in Bouillon (BOURGES & MÉRY [32]). III. Zunächst wurden die Sera in den erforderlichen Verdünnungen zur Bouillon gefügt, und diese Mischungen erst nach Prüfung ihrer Sterilität mit Rotzbazillen beschickt (WLADIMIROFF [297], AFANASSIEFF, FEDOROWSKY).

b) Neuerdings prüft man die Agglutination bei Rotz fast ausschließlich mit abgetöteten Bakterien. Die ersten missglückten Versuche in dieser Richtung stammen von NIKOLSKY. POKSCHISCHEWSKY tötet 2—3tägige Bouillonkulturen im Autoklaven und fügt zu ihnen die erforderlichen Serummengen. FEDOROWSKY bereitet Serumbouillongemische, wie oben (sub III) beschrieben, und versetzt sie nach beendeter Sterilitätsprüfung mit gleichen Mengen einer im Dampftopf bei 110° erhitzten Emulsion von Rotzbazillen. WLADIMIROFF [300] kürzt dieses Verfahren dadurch ab, dass er die Sterilität der Gemische durch den Zusatz eines Körnchens Thymol sicherstellt. RABIEAUX empfiehlt die oben (sub I.) beschriebene Methode dahin zu ergänzen, dass die mit Serum versetzten Kulturen bei 60—65° gehalten werden, wodurch die Rotzbazillen absterben und zufällig hineingeratene Keime ihre Bedeutung verlieren. KLEINE bedient sich nach KOCHS Weisung folgender Technik. Von der Oberfläche bei 60° abgetöteter Agarkulturen werden die Rotzbazillen mit einer Phenolkochsalzlösung (0,5% Phenol und 0,85% NaCl) abgewaschen und abgekratzt. Die Aufschwemmung wird darauf mit der gleichen Lösung bis zu schwach milchigem Farbenton verdünnt, rasch durch ein dünnes Papier filtriert und nach Verteilung in Reagenzgläser mit dem bezüglichen Serum versetzt.

3. Allgemeine Regeln bei der Ausführung der Agglutinationsprobe. Welches Verfahren man auch wählen mag, immer hat man darauf zu achten, dass die Bakterien in der Emulsion resp. Kultur sehr fein verteilt seien. Ferner darf die Trübung nur eine ganz geringe sein, weil ein Ueberschuss an Bakterien die Agglutination stark verdünnter Sera maskieren kann. Anfänger bedienen sich meist zu dichter Emulsionen. Zusätze von Glycerin sind zu vermeiden, weil sie die Reaktion hemmen (AFANASSIEFF, JENSEN). — Das Serum muss in genügend verdünnter Form zur Anwendung kommen; bei diagnostischen Untersuchungen mindestens bis zur Verdünnung 1 : 1000. In geeigneter Weise aufbewahrt erhält das Serum seine agglutinierenden Fähigkeiten sehr lange (11 Monate nach FEDOROWSKY); letztere werden geschädigt durch Frost (NIKOLSKY, TIMTSCHENKO), sowie durch direktes oder zerstreutes Sonnenlicht (FEDOROWSKY); von antiseptischen Zusätzen hat sich nach Versuchen von SHIRNOFF (ausgeführt im Laboratorium des Verfassers) bisher nur Thymol in Substanz als indifferent erwiesen. Arterielles Serum agglutiniert im allgemeinen etwas stärker als venöses (FEDOROWSKY). — Die Temperatur, bei welcher die Reaktion verläuft, ist von Einfluss auf ihre Geschwindigkeit. Bei Anwendung lebender Rotzbazillen ist Bruttemperatur unerlässlich, aber auch die abgetöteten Bakterien werden im Thermostaten schneller agglutiniert als im Zimmer.

Rabieaux giebt einer dauernden Erwärmung auf 60—65° den Vorzug. — Die Flüssigkeitsmenge muss in allen zu einem Versuche gehörigen Probierröhrchen die gleiche sein und soll ein mäßiges Quantum nicht übersteigen; wir benutzen beständig 5 ccm, Kleine höchstens 3 ccm. — Das Ende der Reaktion ist unter allen Umständen abzuwarten, bevor man sich ein Urteil über den Grad der Agglutination erlaubt. Selbst bei Anwendung abgetöteter Rotzbazillen ist auf den völligen Abschluss des Prozesses vor 20 Stunden (Kleine) nicht zu rechnen, und alle Angaben über Resultate, welche nach kürzerer Zeit festgestellt worden sind, dürfen nur mit Vorbehalt hingenommen werden. Bei der makroskopischen Schlussbeobachtung ist es ratsam, die Röhrchen zunächst in der Ruhe zu prüfen und sich vom Grade der Aufhellung der Flüssigkeit und der Menge des Bodensatzes zu überzeugen, dann aber (besonders in zweifelhaften Fällen) durch Schütteln der Röhrchen den Charakter des Bodensatzes zur Anschauung zu bringen. Die Kleinesche Phenol-Kochsalz-Methode giebt einen Bodensatz in Form eines »Häutchens mit unregelmäßigen sternförmigen Grenzen« für agglutinierte Rotzbazillen, während der Bodensatz intakter Bazillen »eine runde knopfförmige Gestalt« hat. Handelt es sich um sehr exakte Wertbestimmungen, so halte ich eine mikroskopische Prüfung der Grenzverdünnungen für unerlässlich. — Immer ist bei Angabe von Agglutinationswerten hinzuzufügen, ob dieselben makroskopisch oder mikroskopisch gewonnen worden sind.

3. **Die Resultate der Agglutinationsprüfungen** bei Rotz bieten sowohl in diagnostischer als auch in vergleichend-pathologischer Beziehung mancherlei Interesse.

a) Das Blut normaler Individuen besitzt den Rotzbazillen gegenüber bereits eine recht bedeutende Agglutinationsfähigkeit, wie nachstehende Tabelle zeigt, welche den umfangreichen, unter meiner Leitung ausgeführten Untersuchungen Fedorowskys entnommen ist.

Species	Makroskopische Reaktion	Mikroskopische Reaktion
Meerschweinchen	1:165—1: 330	1: 250—1: 500
Pferde	1:165—1: 330	1: 330—1: 500
Kaninchen	1:165—1: 330	1: 250—1: 650
Katzen	1:200—1: 250	1: 330—1: 650
Ochsen	1:250	1: 500—1: 650
Hunde	1:100—1: 500	1: 250—1:1000
Menschen	1:165—1: 500	1: 330—1:1000
Schafe	1:250—1: 330	1: 330—1:1000
Ziegen	1:250—1: 500	1: 330—1:1000
Schweine	1:330—1: 500	1: 500—1:1000
Rinder	1:330—1: 500	1: 830—1:1000
Ratten	1:330—1: 630	1: 830—1:1000
Geflügel*)	1:665—1:1000	1:1000—1:1250

Wenn die angeführten Zahlen auch nicht die Bedeutung absoluter Werte haben, sondern je nach der angewandten Technik schwanken können, so sind doch größere Abweichungen von ihnen kaum zu erwarten. Speziell für die Agglutinationskraft des normalen Pferdeserums muss die Verdünnung 1 : 400 (Afanassieff) als makroskopischer Grenzwert gelten.

*) Hühner, Tauben, Enten, Gänse.

b) Bei rotzig infizierten Individuen steigt die agglutinierende 'ähigkeit des Blutes nach einiger Zeit um das Mehrfache über die lorm. Nach BOURGES & MÉRY[32] beginnt bei Meerschweinchen die teigerung nicht vor 9 Tagen nach der Infektion; die frühesten von 'EDOROWSKY beobachteten Termine sind für Meerschweinchen — 10, 1, 12 Tage, für Katzen — 7, 10, für Kaninchen — 12, 15, für Hunde is 9 Tage.

Der Grad der Steigerung ist aus nachstehenden Zahlen ersichtlich, 'elche wiederum der Arbeit FEDOROWSKYS entnommen sind.

Species	Infektion	Makroskopische Reaktion	Mikroskopische Reaktion
:eerschweinchen	tödlich	1:1000—1:2000	1:1250—1:4165
ferde		1: 500—1:1000	1:1000—1:4165
aninchen	nicht tödlich	1:1000—1:1665	1:1665—1:5500
»	tödlich	1: 750—1:6250	1:1500—1:8250
atzen	nicht tödlich	1:1000	1:1665
»	tödlich	1:1000	1:2500
lunde	nicht tödlich	1: 330—1:2000	1: 500—1:5500
»	tödlich	1:2500—1:4150	1:4150-1:5500
lensch	tödlich	1:1000	1:2500
chaf	nicht tödlich	1:1000—1:3125	1:1665—1:5500
iege	nicht tödlich	1: 665—1:3125	1: 830—1:5500
:atten	nicht tödlich	1:1000—1:2000	1:1665—1:2750

Auch die durch diese Zahlen bezeichneten Grenzen sind nicht als ndgiltig feststehend zu betrachten; besonders nach oben hin sind sie och einer bedeutenden Erweiterung fähig. So fanden WLADIMIROFF nd AFANASSIEFF das Serum eines rotzigen Pferdes noch in der 'erdünnung 1:1600 makroskopisch aktiv. Von praktischer Bedeutung st der Umstand, dass der geringste bisher am Serum rotzkranker 'ferde makroskopisch beobachtete Agglutinationswert 1:500 beträgt.

c) Die Rotzintoxikation hat gleichfalls eine Steigerung der ag- lutinierenden Fähigkeit des Blutes zur Folge. Schon die üblichen lalleïninjektionen zeigen einen solchen Effekt, wie ARPÁD an gesunden 'ferden, FEDOROWSKY an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden estgestellt haben. Selbst bei rotzigen Pferden wird durch das Malleïn lie ohnehin gesteigerte Agglutinationskraft des Blutes noch weiter in lie Höhe getrieben (POKSCHISCHEWSKY). Durch intravenöse Einführung bgetöteter Rotzkulturen erzielte KLEINE bei Ziegen und Eseln sehr tark (1:3000) agglutinierendes Serum, in einem Falle sogar ein Ziegen- erum mit dem Werte 1:20000.

Die durch Intoxikation gewonnenen Resultate sind aber nicht von Bestand. Bei malleïnisierten Pferden sinkt der Agglutinationswert des Blutes in einigen Wochen zur Norm zurück (ARPÁD). In gleichem Sinne sind auch die Beobachtungen FEDOROWSKYS zu deuten, dass nämlich nach nicht tödlich verlaufender Rotzinfektion von Kaninchen, Schafen, Ziegen und Hunden die anfänglich sehr bedeutend erhöhte Aktivität des Serums mit der Zeit wieder zu ihrem Ausgangswert urückkehrt.

d) Ob das Blut an heterogenen Krankheiten leidender Indi- iduen ebenfalls eine gesteigerte Agglutinationskraft gegenüber den Rotzbazillen besitzen kann, ist von eminenter praktischer Bedeutung. Diese Frage ist wiederum am umfassendsten von FEDOROWSKY be-

handelt worden, indem er das Blut von 74 Pferden untersuchte, welche an den verschiedensten akuten und chronischen Infektionskrankheiten litten oder mit heterogenen Bakterientoxinen immunisiert wurden. In keinem Falle fand er so hohe Agglutinationswerte, wie sie konstant beim Rotz auftreten, obwohl bei einigen akuten Leiden (welche übrigens schon klinisch mit Rotz nicht verwechselt werden können) eine gewisse Steigerung über die Norm nicht zu verkennen war. Ebenso verhielt sich das Serum tuberkulöser Meerschweinchen. Hiermit stehen auch die vereinzelten Beobachtungen anderer Autoren (Bourges & Méry[33], Arpád) im Einklang, bis auf diejenigen von Foulerton, welche jedoch mit völlig unzulänglicher Technik ausgeführt worden sind.

4. **Die praktische Bedeutung der Agglutination** für die Rotzdiagnose hat eine verschiedene Beurteilung erfahren. Foulerton, welcher diese Bedeutung überhaupt in Zweifel zieht, und Bourges & Méry[33], welche sie stark eingeschränkt wissen wollen, sind durch ihre Arbeitsmethoden irregeleitet worden — ersterer indem er nicht genügende Verdünnungen verwandte, letztere dadurch, dass sie die Beobachtungen zu früh abschlossen, ohne das Ende der Reaktion abzuwarten. Andererseits gehen aber auch Rabieaux sowie Fedorowsky und Dediulin zu weit, wenn sie die Agglutinationsprüfung dem Mallein in praktischer Beziehung gleichstellen

Was die Sicherheit der Resultate betrifft, welche man mit der Agglutinationsprobe bei der Rotzdiagnose erzielen kann, so muss auch ich nunmehr auf Grund ausgedehnter Erfahrung zugeben, dass diese Probe alles leistet, was man von einer biologischen Methode verlangen kann. Trotzdem kann ich nicht genug davor warnen, dieselbe aus den Laboratorien hinauszutragen und sie, gleich dem Mallein, in die Hand selbst Ungeübter geben zu wollen, so groß auch die Versuchung dazu sein mag, seitdem es sich erwiesen hat, das man mit abgetöteten Bakterien und ohne aseptische Kautelen arbeiten kann. Selbst sinnreiche Apparate zur Versendung sterilisierter Bakterienemulsionen und zur Verdünnung des Serums, wie sie Dediulin auf dem jüngsten Veterinärkongress zu St. Petersburg (1903) proponiert hat, können die Laboratoriumstechnik nicht ersetzen. Nur in Laboratorien lässt sich die absolute Gleichmäßigkeit in der Arbeit erreichen, welche zur Erzielung brauchbarer Resultate unerlässlich ist. Der angewandte Bakterienstamm, die Dichtigkeit der Emulsion, die Zusammensetzung der Flüssigkeiten, die Temperatur- und Belichtungsverhältnisse — alles das sind Faktoren, welche das Endergebnis beeinflussen. Und die richtige Beurteilung des Ergebnisses selbst hängt von Erfahrung und Uebung des prüfenden Auges ab. Dieses subjektive Moment lässt sich zunächst noch nicht eliminieren und dürfte für die von mir vertretene Ansicht ausschlaggebend sein.

Richtig gehandhabt ist die Agglutinationsprüfung ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel neben dem Mallein: geradezu unersetzlich ist es aber in denjenigen Fällen von occultem Rotz, wo das Mallein nicht angewandt werden kann und, wie Rabieaux hervorhebt, wo es sich um Untersuchung von Kadaverteilen handelt.

Endlich gewinnt die Agglutination noch praktische Bedeutung bei der Identifizierung zweifelhafter Rotzkulturen. Für diese Zwecke ist es vorteilhaft, nach dem Vorgange Kleines, sich ein hochwertiges Testserum durch Intoxikation von Laboratoriumstieren zu verschaffen.

F. Präzipitation.

In Bezug auf die Präzipitationsreaktion beim Rotz liegen noch zu wenig d zu unsichere Resultate vor, um über deren Bedeutung für die Diagnose was Bestimmtes aussagen zu können. Die ersten Versuche in dieser Richɪg stammen von DEDIULIN[57, 58], sind aber von ihm nicht näher beschrieben ɪrden. WLADIMIROFF[299] hat die Thatsache bestätigt, dass das Serum rotzanker Pferde reichlichere Präzipitate in filtrierten Rotzkulturen erzeugt als sjenige gesunder Tiere, und hat einige zahlenmäßige Belege hierfür eracht. Da jedoch mit den Filtraten verschiedener Rotzkulturen ungleiche sultate erzielt werden, so lassen sich noch keine so bestimmten Normen r die Präzipitation aufstellen, wie für die Agglutination. Wenn es gelingen llte, was mit Sicherheit zu erwarten steht, für die Präzipitation eine zurlässige Technik auszuarbeiten, so durfte dieser diagnostischen Methode ne größere praktische Zukunft bevorstehen als der Agglutination, weil ihre usführung sich vermutlich wird leichter vom Labratorium emanzipieren können. ɪdem würde sie durch ihre ideale Einfachheit (Bestimmuug der Niederschlagsenge in der Mischung zweier klarer Flüssigkeiten) einer gewöhnlichen ɪemischen Reaktion gleichkommen.

Litteratur.

ie in eckigen Klammern beigefügten Zahlen bezeichnen die Nummern des Werkes diesem Verzeichnis, nach welchem der betreffende Autor citiert ist; Bg. = Baumgartens Jahresbericht; E. & S. = Ellenberger & Schütz Jahresbericht.

[1] J. ABOLENSKY, Rotz bei Raubtieren (russ.). Arch. f. Veter.-Wissensch., 1894. [2] N. AFANASSIEFF, Beiträge zur Frage v. d. Serumdiagnose beim Rotz (russ.). iss. Jurjeff 1900. — [3] A. S. ANDRIANOPOLIT, Zur Rotzdiagnose (russ.). Diss. 'arschau 1902. — [4] P. ARCHANGELSKY, Rotz u. Malleïn. Bote f. öffentl. Veter.-'esen (russ.), 1894. — [5] ARLOING, De la pneumobacilline comme réactif révélateur ɪ la morve. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1893. — [6] JULIUS ARPÁD, Beitrag zur gglutination des Rotzbacillus. Veterinarius, Bd. 25 (ungar.), Ref. im Centralbl. f. akt., Bd. 32, 1902. — [7] E. ARUCH & P. PETRINI, Contributo allo studio della ɪmunità e curabilità etc. Il moderno Zooiatro, 1903. — [8] A. BABES, Action de ɪxtrait de sang du bœuf etc. Compt. rend. de l'Ac., t. 115, 1892. — [9] Ders., ote sur une substance isolée du bac. d. l. morve. Arch. de méd. expér. etc., 892. — [10] V. BABES, Observation sur la morve; ibid., t. 3, 1891. — [11] Ders., 'ie Bekämpfung der Rotzkrankheit des Pferdes. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 39, 902. — [12] V. BABES, P. RIGLER & C. PODASCA, Sur les toxines de la morve ... t le sérum antimorveux. Arch. d. scienc. méd., 1897 [Bg.]. — [13] A. BALDONI, 'argento colloidale Credé et la morva, & Ancora sull' uso dell' argento etc. linica veterinaria, Nr. 23 & Nr. 32, 1899. — [14] M. BALIZKI, Comment se comporɪnt les chiens envers le virus d. l. morve. Compt. rend. des traveaux de l'Inst. étér. à Kharkow, t. 2 (russ.), 1888. — [15] B. BANG, Forsög med. Malleïn. Tidsskrift or Veterinaerer, Bd. 22, 1892 [Bg.]. — [16] GIORGIO BARNI, Della diagnosi della ɪorva etc. Clinica veter., 1893. — [17] BASSI, Il medico veterinario, 1872 [155]. — [18] S. K. BEINAROWITSCH, Ueber d. Dosierung d. Tuberkulins etc. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1903. — [19] A. W. BELITZER, Z. Frage v. d. Konservierungslauer etc. Veter.-Rundschau (russ.), 1902. — [20] BENJAMIN, Sur la morve du lion etc. Bull. d. l. Soc. centr. vétér., 1885. — [21] BOLLINGER, Ztschr. f. Tiermed., 1875 [155]. — [22] Ders., Die Zoonosen, in v. Ziemssens Handb. d. spez. Pathol., Bd. 3, 1876. — [23] Ders., Kehlgangsdrüsen exstirpiert z. anat. Untersuch. etc. Ztschr. f. Tiermed., 1880 [80]. — [24] A. BONOME, Nuove osservazioni sull'efficacia diagn. e curat. dei prodotti del bac. della morva etc. Riforma med. II, 1894; deutsch in Deutsche med. Woch., 1894. — [25] A. BONOME & M. VIVALDI, Ueber die spezif. Wirkung einiger Substanzen u. s. w. Deutsche med. Woch., 1892. — [26] Dies., Sull' importanza della malleina etc. Riforma med., 1892. — [27] P. J. BOROWSKY, Zur Immunisation gegen Rotz. Veter.-Rundschau (russ.), 1899. — [28] BOSCHETTI, La maleina e il siero di sangue morvoso etc. Il moderno Zooiatro, 1892. —

[29] BOUCHARD, CAPITAN & CHARRIN, Note sur la culture du microbe de la morve etc. Compt. rend. de l'Ac., 1882 [189]. — [30] BOULEY, Recueil de méd. vétér., 1843 [190]. — [31] Ders., ibid., 1861 [190]. — [32] BOURGES & MÉRY, Recherches sur le séro-diagnostic de la morve. Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1898. — [33] Dies., Note sur le séro-diagnostic de la morve. Arch. de méd. expér. etc., 1900. — [34] BRESCHET & RAYER, De la morve chez l'homme, chez les solipèdes etc. Recueil de méd. vétér., 1840. — [35] VINCENZO BRIGIDI, cit. nach Löffler [155]. — [36] BRIGIDI, Lo sperimentale, 1873 [155]. — [37] P. BROMBERG, De l'influence des plus hautes températures etc. Comp. rend. de traveaux de l'Inst. vétér. à Kharkow, t. 3 (russ.), 1889 et 1890. — [38] BURGESS, The Lancet, 1837 [34]. — [39] CADÉAC & MALET, La transmission de la morve sur le porc. Recueil de méd. vétér., 1886. — [40] Dies., Rev. vétér., p. 406, 457, 1886. — [41] Dies., ibid., p. 517, 1886. — [42] Dies., Resistance du virus morveux etc. Ibid., 1886 et 1887. — [43] GIUSEPPE CAO, L'Ufficiale Sanitario, 1898; Ref. in Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, 1899. — [44] CHARDIN, Diagnostic de la morve etc. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1893. — [45] v. CHELCHOVSKI, Mikrosk. Diagnose des Rotzes an lebenden Pferden. Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1889; deutsch in Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk, 1889. — [46] Ders., Zur Charakteristik des Rotzcontagiums. Kochs Revue f. Tierheilk., 1891 [Bg.]. — [47] P. N. CHENOT & J. PICQ, De l'action bactéricide du sérum etc. Comp. rend. d. l. soc. d. biol., 1892. — [48] CHRISTOT & KIENER, Compt. rend. de l'Ac., t. 67 et Recueil de méd. vétér., 1868 [155]. — [49] R. CECIL COCHRANE, Glanders in South Africa. Journ. comparat. Path. and Therapeut., 1902. — [50] COLIN, Bull. de l'Ac. de méd., 1868 [155]. — [51] COMENY, Morve latente dévoilé par ... malléine. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1892. — [52] CSOKOR, Rotz bei einem Schafe etc. Oester. Ztschr. f. wiss. Veterinärk., 1888 [Bg.]. — [53] CURTIS, The Veterinarian, 1840 [190]. — [54] DEBRADE, Arch. vétér., 1883 [190]. — [55] DECROIX, Journ. de méd. vétér. milit. de France, 1863 [155]. — [56] Ders., Morve du chien. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1883. — [57] A. DEDIULIN, Zur Rotzdiagnose. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1899. — [58] Ders., Zur Serumdiagnose bei Rotz. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1900. — [59] Ders., Zur Diagnose u. Bekämpfung d. Rotzes. Ebd., 1902. — [60] A. DEGIVE, Diagnostic de la morve etc. Ann. de méd. vétér., 1887 [E. & S.]. — [61] Ders., Diagnostic... pomme de terre. Ibid., 1888 [E. & S.]. — [62] Ders., Diagnostic ... malléine. Ibid., 1892. — [63] DIECKERHOFF, Beobachtungen ... Arg. colloidale. Berl. tier. Woch., 1899. — [64] DIECKERHOFF & LOTHES, Beiträge zur Beurteilung d. Malleïns. Ebd., 1891 u. 1892. — [65] DIETZ, Spermin bei Impfrotz. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1897. — [66] E. P. DSHUNKOWSKY, Rotzinfektionsversuch bei einem Kamel. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1899. — [67] DUFFAUT, Rev. vétér., 1888 [E. & S.]. — [68] ERCOLANI, Il medico veterinario, 1861 [155]. — [69] VICTOR FEDOROWSKY, Zur Agglutination der Rotzmikroben etc. (russ.), Diss. Jurjeff 1902. — [70] ERNEST FINGER, Zur Frage der Immunität und Phagocytose bei Rotz. Zieglers Beitr., Bd. 6, 1889. — [71] H. FOTH, Untersuchungen über die wirksamen Bestandteile d. Malleïns und über Malleïn. Ztschr. f. Veterinärk., Bd. 4, 1892. — [72] Ders., Ueber die praktische Bedeutung d. trockenen Malleïns. Ztschr. f. Tiermed., Bd. 19, 1893. — [73] Ders., Gleicher Titel. Ebd., Bd. 20, 1894. — [74] Ders., Ueber die Gewinnung eines festen Malleïns und über seine Bedeutung u. s. w. Berlin 1896. — [75] A. FOULERTON, On serumdiagnosis in glanders. The Lancet, 1897. — [76] FRIEDBERGER, Chron. Rotz beim Pferde. Jahresb. d. k. Central-Tierarzneischule in München, 1876 bis 1877. — [77] FREDERIKSE, Sur l'usage d. l. malléine. Recueil de méd. vétér., 1895. — [78] S. ST. FURTUNA, Das Resultat der in Rumänien mit Malleïn gemachten Experimente. Berl. tierärztl. Woch., 1901. — [79] BRUNO GALLI-VALERIO, Seconde contribution etc. Centralbl. f. Bakt., I. Ab., Bd. 28, 1900. — [80] V. GALTIER, Recueil de méd. vétér., 1880 [176]. — [81] Ders., Inoculation d. l. morve au chien. Compt. rend. de l'Ac., t. 92, 1881. — [82] Ders., Diagnostic expérimental etc. Journ. de méd. vétér., 1901. — [83] Ders., Action de l'essence de térébenthine etc. Ibid., 1901. — [84] Ders., Action d. l. glycérine etc. Ibid., 1902. — [85] N. GAMALEÏA, Sur l'exaltation d. l. virulence du b. morveux. Ann. Pasteur, 1890. — [86] GERLACH, Jahresb. d. k. Tierarzneischule zu Hannover, 1868 [155]. — [87] Ders., ebd., 1869 [155]. — [88] N. CH. GODSIAZKY, Zur Rotzdiagnose (russ.). Bote f. öffentl. Veter.-Wes., 1900 und Arch. f. Veter.-Wiss., 1901. — [89] P. GORDEJEFF, Operative Bestimmung d. Pferderotzes. Veter.-Bote (russ.), 1884. — [90] GRÜNWALD, Zur Differentialdiagnose des Rotzes. Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1884 [E. & S.]. — [91] Ders., Uebertragungsversuche u. s. w. Ebd., 1888 [Bg.] und russ. in Arch. f. Veter.-Wiss., 1888. — [92] GUINARD & ARTAUD, Étude comparée ... la malléine et la tuberculine. Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1895. — [93] GUTZEIT, Ueber Malleïn. Ztschr. f. Veterinärk., Bd. 4, 1892. — [94] HAMONT, cit. nach Löffler [155]. — [95] HAUBNER, Magazin von Gurlt & Hertwig, 1859 [190]. — [96] HELL & TÖPER, The veter. journ., 1893 [142]. —

[97] CH. HELMANN, Diagnose des Rotzes mittels subkutaner Injektionen von Rotzbazillenextrakt. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1891. — [98] HERTWIG, Magazin f. d. ges. Tierheilk., 1874 [155]. — [99] HEYNE, Versuche mit Rotzlymphe. Berl. tier. Woch., Nr. 33 u. 48, 1891 und Nr. 32, 1893. — [100] Ders., Ueber die Ergebnisse ... in Posen. Ebd., 1895. — [101] W. HOARE & J. PEARD. Journ. comparat. Path. and Therapeut., 1894 [E. & S.]. — [102] H. HOLTZENDORFF, Ein Beitrag ... Malleïn. Berl. tier. Woch., 1894. — [103] L. J. HOOGKAMER, Tierärztl. Blätter f. Niederl. Indien, 1897 [E. & S.]. — [104] FERD. HUEPPE, Beobachtungen über d. Wirkung d. Malleïns. Berl. tier. Woch., 1894. — [105] HUMBERT, Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1894. — [106] FR. HUTYRA & H. PREISZ, Ueber d. diagn. Wert des Malleïns. Ztschr. f. Tiermed., Bd. 20, 1894. — [108] P. JAWORSKY, Rotzdiagnose mittels Malleïn. Gelehrte Aufzeichn. d. Veter.-Instituts zu Kasan (russ.), 1893. — [108] Ders., Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1895. — [109] C. O. JENSEN, Ueber die Serumagglutination. Maanedsskrift for Dyrlaeger, 1901; deutsch in Berl. tier. Woch., 1901. — [110] S. JEWTIENKO, Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1896. — [111] A. JOHNE, Bericht über d. Veter.-Wesen im Königr. Sachsen, 1870 [190]. — [112] Ders., ebd., 1891 [E. & S.]. — [113] S. IZKOWITSCH, Zur Diagnose des Rotzes (russ.). Dissert. Dorpat 1888. — [114] O. KALNING, Zur Diagnose des Rotzes. Arch. f. Veter.-Wissensch. (russ.), 1891. — [115] KARSTEN-HARMS & KOCH, Jahresb. d. Tierarzneischule zu Hannover, 1875 [155]. — [116] TH. KITT, Versuche über Züchtung des Rotzpilzes. Jahresber. d. k. Zentr.-Tierarzneischule München, 1883—84. — [117] Ders., Ueber Impfrotz beim Igel. Woch. f. Tierheilk., 1887. — [118] Ders, Impfrotz bei Waldmäusen. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887. — [119] Ders., Ueber Impfrotz bei Wühlratten. Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1888. — [120] Ders., Die Rotzdiagnostik mittels Malleïn. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 4, 1893 [Bg.]. — [121] Ders., Neueres über Rotz und Malleïnproben. Ebd., Bd. 6, 1895 [Bg.]. — [122] Ders., Versuche über Rotz und Malleïn. Jahresb. d. tier. Hochschule in München, 1896—97 [Bg.]. — [123] Ders., Malleïnprüfungen in Bayern. Woch. f. Tierheilk., 1901 [E. & S.]. — [124] F. K. KLEINE, Ueber Rotz. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, 1903. — [125] KLENKE, Journ. vétér. et agric. de Belgique, 1846 [155]. — [126] K. S. KLEPZOFF, Immunisierung mit Proteïnen des b. mall. Veter.-Rundsch. (russ.), 1899. — [127] F. KOCOUREK, Veterinarius (ungar.), 1894 [E. & S.]. — [128] FR. v. KORÁNYI, Zoonosen. Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Ther., Bd. 5, 1897. — [129] A. A. KRAJEWSKY, Rotzübertragung auf Karnivoren. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1882. — [130] Ders., Malleïn bei schwer erkennbarem Rotz. Ebd. (russ.), 1893. — [131] Ders., Zur Malleïnfrage. Ebd. (russ.), 1899. — [132] D. KRANZFELD, Zur Kenntnis d. Rotzbacillus. Centralbl. f. Bakt., Bd. 2, 1887. — [133] KRASNOWSKY, Rotz bei Hunden. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1902. — [134] K. KRESLING, Sur l. préparation et l. composition d. l. malléine. Arch. d. sciences biol., vol. 1, 1892. — [135] Ders., Zur Biol. u. Chemie ... des Rotzbacillus. Pharmac. Ztschr. f. Russland, 1894. — [136] KUTSCHER, Zur Rotzdiagnose. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 21, 1895. — [137] LAFOSSE, Rev. vétér. de Toulouse, 1876 [155]. — [138] LAHNE, Zur Diagnose des Lungenrotzes. Oesterr. Monatsh. f. Tierzucht, 1889 [Bg.]. — [139] LAQUERRIÈRE, ... inoculation d. l. morve au chien. Recueil d. méd. vétér., 1884. — [140] Ders., 4 Notes sur l'emploi d. l. malléine. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1892. — [141] Ders., Sur l. malléine. Ibid., 1894. — [142] M. LAWRINOWISTCH, Heilungsversuche u. s. w. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1903. — [143] LEBLANC, Bull. de l'acad. royale de méd., t. 4, 1838 (?) [34]. — [144] C. LEBLANC, L. malleïne. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1893. — [145] Ders., ibid., 1894. — [146] Ders., Recueil de méd. vétér., 1895. — [147] E. LECLAINCHE, Études s. l. malléine. Rev. vétér., 1892. — [148] Ders., ibid., 1894. — [149] Ders., ibid., 1896. — [150] LEISERING, Bericht über d. Veter.-Wesen in Sachsen, 1864 [248]. — [151] HANS LEO, Beitr. z. Immunitätslehre. Ztschr. f. Hyg., Bd. 7, 1889. — [152] LEONHARDT, Z. Wirkung v. Arg. colloid. u. s. w. Deutsche tier. Woch., 1899. — [153] A. LIAUTARD, Some experim. researches on the use of malleine. Amer. veter. Review, 18, 1895. — [154] F. LISSITZYN, L'inoculation d. l. morve de chevaux au chat etc. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow (russ.), 1888. — [155] LÖFFLER, Die Aetiologie der Rotzkrankheit. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, Bd. 1, 1886. — [156] E. MACÉ, Traité pratique de bactériologie, 4. édit., Paris 1901. — [157] J. MAC FADYEAN, Malleïn as an aid etc. Journ. compar. Path. and Therapeut., vol. 6, 1893. — [158] Ders., The diagnostic value of the local reaction etc. Ibid., vol. 7, 1894. — [159] Ders., Preliminary note on serodiagnosis of glanders. Ibid., vol. 9, 1896. — [160] Ders., The curability of glanders. Ibid., vol. 13, 1900. — [161] MAC FADYEAN & HUNTING, Malleïn as an aid etc. Ibid., vol. 5, 1892. — [162] A. MAKOLDY, Veterinarius (ungar.), 1892 u. 1893 [E. & S.]. — [163] M. MALZEFF, Les chats et les glandes sousmaxillaires etc. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow, t. 3, (russ.), 1889—90. — [164] Ders., Le chat dans l. diagnostic d. l. morve. Ibid. — [165] Ders., Rotz-

immunität b. Pferde. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1891. — [166] Ders., Versuch m. Malleïn. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1892. — [167] Ders., Wirkung d. Arg. colloid. etc. Veter.-Rundsch. (russ.), 1900. — [168] MARCONE, Immunità de bovini contro la morva. Riforma veter., 1900 [189]. — [169] N. N. MARIE, Zur Rotzdiagnose. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1894. — [170] Ders., Gegenwärtiger Stand u. s. w. Arch. russes de Pathol. etc., t. 14 (russ.), 1902. — [171] W. MATWEÏEFF, Bereitung und diagn. Bedeutung d. Malleïns. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1902. — [172] MESNARD, Morve du chien. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1884. — [173] MEYRICK, The veter. journ., 1883 [190]. — [174] W. MIKRUKOFF, De la modification . . . des globules rouges etc. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow (russ.), t. 3, 1889—90. — [175] Mitteilungen aus den amtl. Veterinär-Sanitätsberichten, Berichtsjahr 1899 (zusammengestellt v. J. Esser u. W. Schütz). Arch. f. Tierheilk., Bd. 27, 1901. — [176] RUDOLF MOLKENTIN, Ein Beitrag z. Sicherstellung d. Diagnose d. occult. Rotzes. Dissert. Dorpat 1883. — [177] L. MOZARSKY, Wirkung der wichtigsten Verdauungssäfte auf d. Rotzcontagium. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1891. — [178] NEIMANN, Au sujet du traitement d. l. morve. Bull. d. l. centr. vétér., 1890. — [179] W. NIKOLSKY, Bedeutung d. Serumdiagnose b. Rotz. Arch. f. Veter.-Wiss., 1900. — [180] ED. NOCARD, Deux moyens d. diagnostic rapide etc. Recueil de méd. vétér., 1889. — [181] Ders., Application d. l. malléine etc. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1892. — [182] Ders., Sur la malléine. Ibid., p. 79, 1894. — [183] Ders., ibid., p. 180, 1894. — [184] Ders., Sur une lymphangite ulcéreuse etc. Ann. Pasteur, t. 10, 1896. — [185] Ders., Sur les tubercules translucides etc. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1896. — [186] Ders., Autopsie de chevaux morveux guéris. Rec. de méd. vétér., 1897. — [187] Ders., La prophylaxie d. l. morve du cheval. Ibid., 1897. — [188] Ders., La morve peut récidiver etc. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1899. — [189] ED. NOCARD & E. LECLAINCHE, Les maladies microbiennes des animaux, 3. édit., Paris 1903. — [190] E. NONIEWICZ, Zur Spontanheilung b. Rotz. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1890. — [191] Ders., Bakteriol. Blutuntersuchungen b. Rotz. Ebd., 1891. — [192] Ders., Noch ein Hilfsverfahren z. Rotzdiagnose. Ebd., 1897. — [193] NORDSTRÖM, Tidskrift for Veterinairer, Stockholm 1862 [248]. — [194] J. OSKOLKOFF, Zur Wirkung d. Malleïns auf . . . d. Rotzbazillen (russ.). Dissert. Jurjeff 1899. — [195] P. D. OSSIPTSCHUK, Magister Potapenko etc. Veter.-Rundsch. (russ.), 1900. — [196] LEONARD PEARSON, Recent experiments with mallein etc. Journ. of compar. med. and veter. arch., Bd. 12, 1891. — [197] J. PENBERTHY, Malleïn as an aid etc. und Further observations regard malleïn. Journ. compar. Path. and Therapeut., vol. 6, 1893. — [198] PETERS, Das Rotztilgungsverfahren u. s. w. Berl. tier. Woch., 1894. — [199] PETERS & FEHLISCH, Beitr. z. d. Impfversuchen mit Preussescher Rotzlymphe u. s. w. Ebd., 1891. — [200] A. PETROWSKY, Natürl. Rotzinfektion bei Kamelen. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1900. — [201] Ders., Malleus Cameli etc. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1903. — [202] PEUSCH, cit. nach Löffler [155]. — [203] M. F. PEUNHU, Sur la morve de mouton. Compt. rend. de la soc. de biol., 1889. — [204] PILAVIOS, D. Malleïn als Heilmittel u. s. w. Berl. tier. Woch., 1893. — [205] R. A. PLEMPER VAN BALEN, Argentum colloidale. Holländ. Ztschr., 1901 [E. & S.]. — [206] POETSCHKE, Rotz. Ztschr. f. Veterinärk., 1900. — [207] N. A. POKSCHISCHEWSKY, Agglutination als diagn. Methode f. Rotz. Arch. russes de pathol. etc., t. 12 (russ.), 1901. — [208] J. POTAPENKO, Zur Rotzdiagnose. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1892. — [209] Ders., Zur diagn. Bedeutung d. Malleïns u. s. w. Ebd. (russ.), 1898. — [210] Praktische Erprobung des Malleïns in Budapest. Berl. tier. Woch., 1895. — [211] M. PRETTNER, D. Zuverlässigkeit d. Strausschen Methode. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., Bd. 26, 1899. — [212] Ders., Exper. . . . Immunität d. Rindes gegen Rotz. Ebd., Bd. 30, 1901. — [213] M. PREUSSE, Beitr. z. Aetiologie d. Rotzkrankheit. Berl. tier. Woch., 1889. — [214] Ders., Versuche mit Rotzlymphe. Ebd., 1891. — [215] Ders., Die Beurteilung d. Malleïnreaktion. Ebd., 1894. — [216] PRINZ (Dresden), Brief an Rayer, cit. in Breschet et Rayer. — [217] PRUS, Ueber d. Wirkung d. Malleïns u. s. w. Oesterr. Ztschr. f. wiss. Veterinärk., Bd. 14, 1894 [Bg.]. — [218] PRUSCHKOWSKY, Malleïn- u. Tuberkulininjektionen u. s. w. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1896. — [219] PÜTZ, Ztschr. f. Veter.-Wiss., Bern 1876 [155]. — [220] A. RABIEAUX, Contrib. au Sérodiagnostic d. l. morve. Recueil de méd. vétér., 1902. — [221] J. RADIN, Versuch mit Malleïn u. s. w. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1893. — [222] Rapport sur les expériences faites à Montoire etc. Rev. vétér., 1893. — [223] RASSAU, Beobachtungen über Rotz und . . . Arg. colloid. Berl. tier. Woch., 1900. — [224] ST. V. RÁTZ, Ueber d. Malleïn (Mitt. aus d. VIII. internat. Kongr. f. Hygiene in Budapest). Ebd., 1894. — [225] RENAULT, Bull. de l'Acad. royale de méd., t. 4 [34]. — [226] RENAULT & BOULEY, Extrait du compte-rendu des travaux de l'École . . . d'Alfort . . . 1839—40. Rec. de méd. vétér., 1840. — [227] Dies., ibid., 1842 [248]. — [228] REUL, L'inoculation d. l. morve du cheval au

chien etc. Ann. de méd. vétér., 1882 [189] und Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique, 1882 [155]. — 229 RIECK, Zur Diagnose d. Rotzkrankheit. Ztschr. f. Tiermed., 1888. — 230 RIVOLTA, Giornale di med. vet., 1868—69 [155]. — 231 RÖDER, Beitr. z. Kenntnis . . . d. Arg. colloid. etc. Deutsche tier. Woch., 1899. — 232 A. RUDENKO, Bakteriol. Untersuchungen der Lymphdrüsen u. s. w. Compt. rend. des travaux de l'Inst. vétér. à Kharkow (russ.), t. 2, 1888. — 233 Dasselbe kürzer deutsch in Centralbl. f. Bakt., Bd. 5, 1889. — 234 P. A. SACHAROFF, Künstl. Immunisierung von Pferden u. s. w. Ibid. (russ.), t. 2, 1888. — 235 Ders., Zur Biologie d. Rotzkontagiums u. s. w. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1893. — 236 Ders., Malleïn u. seine Anwendung u. s. w. Ebd., 1893. — 237 Ders., Wirkung d. Stoffwechselprodukte der Rotzbakterien u. s. w. Ebd., 1893. — 238 Ders., Wirkung d. Brown-Séquardschen Auszuges u. s. w. Wratsch (russ.), 1893. — 239 SADOWSKY, Russkaia Medicina, 1891. — 240 SAINT CYR, Nouvelles études sur la contagion d. l. morve. Paris 1864 [190]. — 241 SAINT CYR & DELARBEYRETTE, Recherches expérim. sur la transmission de la morve etc. Journ. de méd. vétér., 1866 [22]. — 242 SALMON, Glanders. Fourth and fifth animal reports of the bureau of animal industry for the years 1887 and 1888, Washington 1889 [Bg.]. — 243 N. A. SCHADRIN, Zur Frage v. d. diagn. Injektionen d. Malleïns. Broschüre (russ.), Moskau 1898. — 244 SCHÄFER, Versuche üb. d. Uebertragbarkeit d. Rotzes u. s. w. Ztschr. f. Tiermed., 1882 [176]. — 245 J. SCHANTYR, Rotzimpfungen an Fröschen. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1902. — 246 ARTHUR SCHATTENFROH, Ueber d. Wirkung v. Bakterienproteïnen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, 1894. — 247 SCHILLING, Rusts Magazin f. d. gesamte Heilkunde, Bd. 11, 1821 [155]. — 248 GOTTHARD SCHIMMING, Zur Frage über d. Ansteckungsfähigkeit d. Rotzblutes. Dissert. Dorpat 1875. — 249 SCHINDELKA, Einige Erfahrungen . . . d. Malleïns als diagn. Mittel. Oesterr. Ztschr. f. w. Veterinärk., Bd. 5, 1894 [E. & S.]. — 250 Ders., Einige Versuche . . . d. Malleïn anderen Bakterienproteïnen gegenüber. Ebd., Bd. 6, 1895 [E. & S.]. — 251 W. SCHÜTZ, Malleïnversuche. Arch. f. Tierheilk., Bd. 20, 1894. — 252 Ders., Zur Lehre v. Rotz — Malleïnversuche, Ebd., Bd. 24, 1898. — 253 E. A. DE SCHWEINITZ & L. F. KILBORNE, The use of Malleïn etc. Journ. of comparat. Med. etc., 1892. — 254 E. SEMMER, Sur la valeur diagnostique etc. Arch. des sciences biol., vol. 1, 1892. — 255 Ders., Ueber die gutartige heilbare Form des Rotzes. Ztschr. f. Tiermed., Bd. 20, 1894. — 256 Ders., Ueber d. diagn. Bedeutung des Malleïns u. s. w. Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1895. — 257 Ders., Malleïn u. Tuberkulin. Ebd., 1898. — 258 E. SEMMER & A. WLADIMIROFF, Sur la valeur diagnostique etc. Arch. d. sciences biol., t. 1, 1892. — 259 SERZALOFF, Ueber d. Empfänglichkeit d. Hunde f. Rotz u. s. w. Veterinär-Werk (russ.), 1886 [113]. — 260 G. S. SHATTOK, Presence of fat in the glanders bacillus. The Lancet, 1898. — 261 SIEDAMGROTZKY, Bericht über d. Veter.-Wesen im Königr. Sachsen f. d. Jahr 1876 [155]. — 262 SIEGMUND, Correspondenzbl. f. Schweiz. Aerzte, 1873 [155]. — 263 DE SILVESTRY, Il medico veter., 1873 [155]. — 264 SPINOLA, cit. nach Löffler. — 265 N. D. STEPANOFF, Malleïn als Diagnostikum bei Rotz. Gelehrte Notizen d. Kasanschen Veter.-Inst. (russ.), 1893. — 266 J. STRAUS, Sur un moyen de diagn. rapide d. l. morve. Arch. de méd. expér. etc., t. 1, 1889. — 267 Ders., Essais de vaccination contre la morve. Ibid., 1889. — 268 M. TARTAKOWSKY, Rotz bei Hamstern. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1901. — 269 J. P. THOMASSEN, De malleïne als Diagnosticum. Tijdschrift voor Veeartsenijkunde etc., 1894 [E. & S.]. — 270 A. S. TIMTSCHENKO, cit. nach Dediulin [59]. — 271 J. TOMILIN, Malleïninjektionsversuche etc. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1894. — 272 TRASBOT, Arch. vétér. publ. à l'École d'Alfort. 1876 [155]. — 273 Ders., Rapport . . . morve aigue chez l. chien. Bull. d. l. soc. centr. vétér., 1883. — 274 Ders., Inocul. d. l. morve à des cobayes etc. Ibid., 1884. — 275 O. R. TRÖSTER, Ztschr. f. Veterinärk., Bd. 4, 1892. — 276 Ders., Ueber Malleïnimpfungen b. Truppenpferden. Milit. Veter.-Ztschr., Bd. 7, 1895 [E. & S.]. — 277 Ders., Bericht über d. m. Malleïnimpfungen u. s. w. Ztschr. f. Veterinärk., Bd. 8, 1896. — 278 Ders., Einige Bemerkungen über d. Form d. Rotzbacillus u. s. w. Ebd., Bd. 12, 1900. — 279 J. TROMBITÁS, Veterinarius (ungar.), 1893 [E. & S.]. — 280 W. S. TROFIMOFF, Zur Diagnose d. Rotzes. Arch. f. Veter.-Wiss. (russ.), 1902. — 281 TSCHERNING-BAGGE, Canstatt. Jahresb., 1858 [190]. — 282 ULLRICH, cit. nach Löffler. — 283 UNTERBERGER, Ztschr. f. Tiermed., 1876 [155]. — 284 D. M. USPENSKY, Die heilenden Eigenschaften d. Tierorgane (russ.). St. Petersburg 1894. — 285 ERICH VIBORG, Versuche und Erfahrungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf Tiere, Kopenhagen 1795 [155]. — 286 Ders., Versuche, welche die Identität der Mauke und der ächten Kuhpocken, so wie die Unwirksamkeit letzterer als Präservativmittels gegen die Druse, bey Krätze und den Rotz beweisen. Sammlung von Abhandlungen für Thierärzte und Oekonomen. Bd. 5, Copenhagen 1807. — 287 VIOLET, Journ. de méd. vétér., 1883 [E. & S.]. — 288 VISEUR, Recueil de méd.

vétér., 1876 [155]. — 289 S. W. WAGANOFF, Ueber das Blut rotziger Tiere (russ.). Dissert. Dorpat 1891. — 290 Ders., Rotz b. Löwen. Bote f. öffentl. Veter.-Wesen (russ.), 1894. — 291 N. P. WASSILIEFF, Wöchentl. klin. Zeitung (russ.), 1883 [155], cf. Deutsche med. Woch., 1883. — 292 A. WEICHSELBAUM, Zur Aetiol. d. Rotzkrankh. d. Menschen. Wiener med. Woch., 1885. — 293 G. G. WILENZ, Malleïnisation u. s. w. Veter.-Rundschau (russ.), 1901 u. 1902. — 294 WIRTH, Arch. f. Tierheilk. v. einer Gesellschaft Schweizer Tierärzte, Bd. 6, Zürich 1844 [155]. — 295 A. W. H. WIRTZ, Allg. Bericht über Versuche m. Malleïn, ausgeführt 1896 auf Befehl der Regierung. Holländ. Ztschr., 1898 (E. & S.). — 296 A. WLADIMIROFF, Sur la sensibilité des animaux à la toxine d. l. morve. Arch. des sciences biol., t. 4, 1896. — 297 Ders., Sur le phénomène d'agglutination dans la morve. Recueil de méd. vétér., 1897. — 298 Ders., St. Petersb. med. Woch., Nr. 51, 1898. — 299 Ders., Ueber Agglutination bakterienfreier Filtrate v. Rotzkulturen. Ebd., 1900. — 300 Ders., ebd., Nr. 23, 1903. — 301 W. WORONZOFF, N. ECKERT, A. RUDENKO & K. AREFIN, Versuche mit der Anwendung des Malleïns in der russischen Armee. (Deutsche Ausgabe), St. Petersburg 1894. — 302 WYRSHIKOWSKY, Einige Versuche mit Helmanns Malleïn. Arch. f. Veter.-Wiss., 1893.

Während des Druckes erschienen: Montague Heanley, Agglutination and sedimentation in human glanders. Lancet, 1904.

XXV.

Die Immunität bei Diphtherie.*)

Von

Professor E. Wernicke,

Direktor des Kgl. hygienischen Institutes zu Posen.

I. Historisches und Immunisierungsmethoden.

Erst nachdem die Bedeutung des von LÖFFLER[1] im Jahre 1884 entdeckten Diphtheriebacillus durch den Entdecker selbst und andere Forscher wie ROUX & YERSIN[2], ZARNIKO[3], ESCHERICH[4] u. a. als des Erregers der menschlichen Diphtherie über jeden Zweifel erhaben hingestellt worden war, und nachdem weiter durch die Auffindung des Diphtheriegiftes, das der Bacillus im Körper und in den künstlichen Kulturen erzeugt, die Erregung der Krankheit durch den Diphtheriebacillus und das ganze Krankheitsbild so deutlich geworden war, wie bis dahin bei keiner andern infektiösen Krankheit, konnten Untersuchungen über die Immunität bei Diphtherie mit Erfolg in Angriff genommen werden. Wegen der Klarheit des gesamten infektiösen Prozesses, zustande gekommen durch eine Intoxikation, eine Vergiftung des Organismus durch ein Infektionsgift, musste der Blick der Forscher auf dem Gebiete der Immunität unmittelbar nach Entdeckung dieses ersten sicher festgestellten und leicht darstellbaren Bakterientoxins mit größtem Interesse sich dieser Infektionskrankheit zuwenden. Und dies um so mehr, als ja die PASTEURschen Immunisierungsmethoden bei Milzbrand, Hühnercholera und Tollwut, die anknüpften an die JENNERsche Schutzpockenimpfung, so großartige Resultate schon ergeben hatten und eine gewaltige, verheißungsvolle Perspektive eröffneten.

Als nun im Jahre 1889 KITASATO[5] den Erreger des Wundstarrkrampfes reinzüchtete und es damals l. c. S. 232 als überaus wahrscheinlich hinstellen konnte, dass auch der Symptomenkomplex des Wundstarrkrampfes durch ein von den Tetanusbazillen im Körper erzeugtes Toxin hervorgerufen würde:

---

*) Große und wichtige, eigentlich zu diesem Kapitel gehörige Teile, wie die Lehre von den Antitoxinen im speziellen, die Wertbestimmung des antitoxischen Serums, die Beziehungen der Antitoxine zur Immunitätstheorie nach EHRLICH und anderen Forschern sind in anderen Kapiteln dieses Buches nach dem Plane des großen Gesamtwerkes behandelt. Namentlich steht dieses Kapitel in enger Beziehung zu Kap. VII, Bd. I und Kap. XVII, Bd. II, sowie zu mehreren Kapiteln des Bd. IV.

»anscheinend verschwinden also die Tetanusbazillen im Tierkörper sehr schnell, nachdem sie in Reinkultur verimpft worden sind; trotzdem veranlassen sie aber ganz typischen Tetanus bei den Versuchstieren. Vermutlich produzieren die Bazillen vor ihrem Verschwinden irgend ein chemisch wirksames Gift u. s. w.«

da war es sicherlich kein Zufall, dass gerade BEHRING, der mit KITASATO damals am hygienischen Institute in Berlin war, auf diese neuen Bakteriengifte, als die Ursache ganz bestimmter Krankheiten, sein Augenmerk richtete und die Tragweite dieser Forschungen, die spezifische Gifte in dem Blut und der Säftemasse der erkrankten Tiere nachgewiesen hatten, für die Immunität, die Verhütung und Heilung von Infektionskrankheiten mit weitem Blicke schon damals erkannte. Hatte er doch die Wirkungsweise des Jodoforms schon vor langen Jahren als dahingehend erklärt, dass dieses Antisepticum bakterientötende Eigenschaften in ungewöhnlichem Sinne habe, indem es zu den Stoffwechselprodukten der Bakterien in eigenartiger Beziehung steht, dadurch dass diese Stoffwechselprodukte selbst aus dem Jodoform Jodverbindungen abspalten, die ihrerseits bakterientötend wirken. Es werden aber auch die Stoffwechselprodukte von Eiterbakterien selbst, wie das BRIEGERsche eitererzeugende Kadaverin, durch Zusammenmischung mit Jodoform umgewandelt, so dass sie nicht mehr krankmachend, eitererregend wirken. BEHRING hatte also in dem Jodoform einen Stoff gefunden, der sich gegen die Stoffwechselprodukte der Eiterbakterien, die eigentlich krankmachenden Agentien, richtete.

Weiter hatte BEHRING schon im Jahre 1888 die natürliche relative Widerstandsfähigkeit und Immunität erwachsener weißer Ratten gegen die Milzbrandinfektion als auf Kräften beruhend festgestellt, die im intravaskulären und extravaskulären Blute ihren Sitz haben, und die sich in der Art äußern, dass sie in der Lage sind, die in das Rattenblut hineingebrachten Milzbrandbakterien abzutöten, also, wie wir heute sagen, bakterieider Natur sind. Bei der weiteren Verfolgung der Angelegenheit hatte es sich gezeigt, dass das Blut und Blutserum vieler für Milzbrand hochgradig empfänglicher Tiere diese baktericiden Eigenschaften dem Milzbrandbacillus gegenüber nicht besaßen. Auch durch diese Studien wurde BEHRING auf infektionswidrige Kräfte des Serums hingewiesen, die später in der Lehre von der natürlichen Immunität als die BUCHNERschen Alexine eine große Rolle gespielt haben.

Weitere eigene Forschungen zeigten BEHRING immer mehr, wie auch in dem Blutserum künstlich immunisierter Tiere Kräfte vorhanden waren, die mit dem Bestehen und Vorhandensein der Immunität in innigster Beziehung standen. So stellte er in den glänzenden, mit NISSEN[8] zusammen durchgeführten Versuchen fest, dass zwischen Immunität eines Tieres gegen eine Bakterienkrankheit und zwischen der bakterienfeindlichen, »antiseptischen« Wirkung seines Serums sich gesetzmäßige Beziehungen nachweisen lassen. Bei den Immunisierungsversuchen von Meerschweinchen gegenüber dem Vibrio Metschnikovi betonte BEHRING (l. c.) aber schon die Spezifität der Wirkung des Blutserums der immunisierten Meerschweinchen gegenüber dem Vibrio mit folgenden Worten:

»Den größten Wert legen wir auf dasjenige unserer Versuchsergebnisse, welches den Beweis liefert, dass bei den gegen Vibrionenseptikämie (künstlich) immunisierten Meerschweinchen, durch den Akt der Immunisierung Stoffe ins Blut gelangen, bzw. in demselben gebildet werden,

welche den Vibrio Metschnikovi abzutöten vermögen, und dass die Wirkung dieser bisher noch unbekannten Stoffe sich auch in dem aus dem Blute gewonnenen Serum nachweisen lässt.«

Neben der Spezifität betont hier schon BEHRING ganz besonders, dass diese Stoffe durch den Akt der Immunisierung ins Blut gelangen, bzw. dort gebildet werden, und dass sie auch extravaskulär vorhanden, also haltbar sind. Die Spezifität dieser unbekannten Stoffe bewies BEHRING dadurch, dass nur das Blut und Serum der künstlich gegen Vibrio Metschnikovi immunisierten Meerschweinchen den Vibrio allein von allen Bakterien abtötet, und bereits weiter die Entstehung spezifischer antiseptischer Körper durch den Immunisierungsprozess durch das Experiment, bei welchem es sich zeigte, dass das Blut und Serum nicht vorbehandelter Meerschweinchen nicht spezifisch und antiseptisch gegen den Vibrio wirkt. Die 7 immunisierten Meerschweinchen erhielt BEHRING von PFEIFFER; die Tiere waren durch etwa 2wöchige Vorbehandlung mit sterilisierten Bouillonkulturen gegen die Vibrionenseptikämie vollkommen immunisiert worden.

Nachdem BEHRING bei septikämischen Krankheiten, wie Milzbrand und Vibrionenseptikämie, diese auf die Immunität bezüglichen Thatsachen festgestellt hatte, die die Immunität auf einer chemischen Beschaffenheit des Blutes und des Serums beruhend erkennen ließen, führte er in seiner wahrhaft großartigen Arbeit über Desinfektion, Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden[9] ganz neue Begriffe über die bekannten Desinfektionsmittel ein. Er erweiterte die Domäne der Desinfektion durch Mitteilung neuer Desinfektionsmittel und namentlich durch die Desinfektion am lebenden Tier in bis dahin ganz unbekannter Art und Weise.

Nach diesen Arbeiten lag für BEHRING nichts näher, als bei Diphtherie und Tetanus, bei welchen Krankheiten nach vielfacher Feststellung der Körper nicht durch Ueberschwemmung mit Bakterien, sondern lediglich durch das sezernierte und sich in der Säftemasse und Blutbahn verbreitende Gift krank gemacht und tödlich infiziert wird, Immunisierungsversuche anzustellen. Für den Entdecker der Wirkungsart des Jodoforms auf Eiterbakterien war es namentlich, nachdem er im Jodtrichlorid ein dem Jodoform ähnlich, aber nur noch stärker wirkendes Antisepticum festgestellt hatte, das gegebene Experiment, den Versuch zu machen, ob durch solche lokal im lebenden Körper wirkende Desinfektionsmittel etwa mit den Bakterien bei Diphtherie und Tetanus auch die Stoffwechselprodukte und die Fortdauer der Sekretion unschädlich gemacht werden könnten, wie es für die Stoffwechselprodukte der Eiterbakterien durch Jodoformbehandlung bei lokalen Infektionsprozessen nachgewiesen worden war. In den meisten mir bekannt gewordenen Darstellungen von der Entdeckung der Ursache der Diphtherieimmunität wird meines Erachtens nach bei der Schilderung des Werdegangs der Entdeckung ein zu geringes Gewicht auf die methodische, unendlich mühsame Bearbeitung der Desinfektion in obengenannter Arbeit gelegt, während doch bei sorgfältigerer Analyse der Entdeckung und der experimentellen Erzeugung der Tetanus- und Diphtherieimmunität die eine Desinfektion am lebenden Tiere ermöglichenden chemischen Mittel die Vorbedingung für die Entdeckung der antitoxischen oder, wie BEHRING auch anführte, antifermentativen Eigenschaften des Blutes immunisierter Tiere bildeten.

Gestützt auf diese Erfahrungen machten BEHRING[10] bei der Diphtherie

und BEHRING & KITASATO[11] in gemeinsamer Arbeit sich daran, Laboratoriumstiere experimentell gegen Tetanus zu immunisieren.

Da diese Arbeiten die Grundlage für die moderne Behandlung der Diphtherie und des Wundstarrkrampfes beim Menschen und für die wissenschaftliche Lehre von der antitoxischen Immunität überhaupt geworden sind, so sei auf diese und eine weitere Arbeit von KITASATO[12], welche mit den eben erwähnten Publikationen im engsten Zusammenhange steht, etwas näher eingegangen.

BEHRING & KITASATO führen in den erwähnten Arbeiten aus, dass es ihnen bei beiden Infektionskrankheiten gelungen sei, sowohl infizierte Tiere zu heilen, wie die gesunden derartig vorzubehandeln, dass sie später nicht mehr an Diphtherie bezw. Tetanus erkranken. Für den Tetanus erklären sie (l. c.):

> »Die Immunität von Kaninchen und Mäusen, die gegen Tetanus immunisiert sind, beruht auf der Fähigkeit der zellenfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen, welche die Tetanusbazillen produzieren, unschädlich zu machen.«

Mit dieser auf Experimenten basierten Erklärung war eine neue Art der Immunität begründet, die weder mit der Phagocytosenlehre, noch mit der bakterienfeindlichen Wirkung des Blutes, noch mit der Giftzerstörung durch den tierischen Organismus, den drei damals giltigen Anschauungen über beobachtete Immunität, rechnet. Durch Experimente an diphtheriegiftimmunen (natürlich) Ratten und an (künstlich) immunisierten Meerschweinen konnte BEHRING (l. c.) den Nachweis führen, dass nur die diphtheriegiftzerstörenden Wirkungen des Blutes von diphtherieimmunen Tieren das Zustandekommen der Immunität erklären. Auf Grund dieser Erfahrungen konnte dann für die künstliche Immunität bei Tetanus angeführt werden (l. c.):

1) Das Blut des tetanusimmunen Kaninchens besitzt tetanusgiftzerstörende Eigenschaften.

2) Diese Eigenschaften sind so dauerhafter Natur, dass sie auch im Organismus anderer Tiere wirksam bleiben, so dass man imstande ist, durch die Blut- bezw. Serumstransfusion hervorragende therapeutische Wirkungen zu erzielen.

3) Die tetanusgiftzerstörenden Eigenschaften fehlen im Blute solcher Tiere, die gegen Tetanus nicht immun sind, und wenn man das Tetanusgift nicht immunen Tieren einverleibt hat, so lässt sich dasselbe auch noch nach dem Tode der Tiere im Blute und in sonstigen Körperflüssigkeiten nachweisen.

In seiner so außerordentlich gründlichen Arbeit »Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift« teilt KITASATO[12] S. 298 mit, wie es ihm zunächst nicht gelungen sei, nach den bisherigen gebräuchlichen Methoden durch die Gewöhnung an unverändertes Gift, appliziert in steigenden Mengen, Mäuse und Kaninchen zu immunisieren, wie also eine Gewöhnung an das Gift nicht eintrete, wie aber auch weiter die Injektion von steril filtrierten und erhitzten Tetanusbouillonkulturen eine Immunität gegen Tetanus nicht erzeuge. Da, so fährt KITASATO in seiner Arbeit weiter fort, Herr BEHRING mit Jodtrichlorid die Versuchstiere manchmal gegen Diphtherie immunisieren konnte, so habe ich auch damit die Tiere für Tetanus refraktär zu machen versucht und folgende Resultate gehabt:

Ein mittelgroßes Kaninchen erhielt 0,3 ccm Filtrat der Tetanuskultur subkutan am Rücken eingespritzt und gleich nach der Injektion bekam das Tier an derselben Stelle 3 ccm einer einprozentigen Jodtrichloridlösung. Nach 24 Stunden wurden wiederum 3 ccm derselben Lösung injiziert. Da nach 48 Stunden sich leichte Symptome des Tetanus zeigten, so wurden noch wiederholte Injektionen an die Infektionsstelle mit Gift appliziert. Das Tier genas nach 10 Tagen. Nach 14 Tagen neue Injektion mit 2 ccm Tetanusgift; darnach geringe, bald schwindende Erscheinungen von Tetanus, das Tier war also schon immunisiert. Nach weiteren 18 Tagen wiederum eine Injektion von Tetanusgift von 2 ccm. Nach 25 Tagen nochmals Injektion von 3 ccm Tetanusbouillonkultur, die so virulent war, dass eine Maus, die mit einer kleinen Oese dieser Kultur subkutan geimpft wurde, in 30 Stunden an Tetanus zu Grunde ging. Schließlich wurden noch einmal nach einer Woche dem Tiere 5 ccm starkvirulenter Tetanusbouillonkultur injiziert, ohne Tetanus hervorzurufen.

Die Immunisierungsmethode bestand also in einer lokalen Behandlung mit Jodtrichlorid an der Infektionsstelle und darauf Injektion steigender Mengen von filtrierten oder unfiltrierten stark giftigen Tetanusbouillonkulturen. Nach dieser von BEHRING zunächst für Diphtherieimmunisierung angegebenen Methode konnte KITASATO Kaninchen gegen Tetanus in Zusammenarbeit mit BEHRING immunisieren, und zwar gelang ihm das bei 40 % der so behandelten Kaninchen, während Mäuse und Meerschweine gegen Tetanus auf diese Weise nicht immunisiert werden konnten. Die immunisierten Kaninchen waren aber nicht nur gegen das Tetanusgift, sondern auch gegen enorme Mengen der lebenden Tetanusbazillen immunisiert, die nicht vorbehandelte Kaninchen, in viel kleinerer Menge beigebracht, ausnahmslos zu Grunde gehen ließen.

Mit dem aus der Carotis entnommenen Blute und dem sich abscheidenden Serum dieser gegen Tetanus immunisierten Kaninchen konnten nun BEHRING & KITASATO (l. c.) die ersten beweisenden Versuche machen. Und zwar schützte dieses Blut und Serum in Menge von 0,2—0,5 ccm Mäusen in die Bauchhöhle injiziert diese Tiere sicher gegen eine nach 24 Stunden erfolgende Infektion mit einer Dosis Tetanusgfit oder Bouillon, die nicht vorbehandelte Kontrollmäuse nach weniger als 48 Stunden an Tetanus zu Grunde gehen liess. Ja dieses Blut bezw. Serum war schon so wirksam, dass es zuerst mit Tetanus oder Gift infizierte Tiere, bei welchen der Tetanus schon ausgebrochen war, durch Injektion in die Bauchhöhle von der Krankheit heilte. Schließlich zeigte dieses Serum auch seine enorme giftzerstörende Kraft in vitro, indem ein ccm des Serums mit 5 ccm des Giftes gemischt dieses Gift so vollkommen ungiftig machte, dass Mäuse die 300fache Dosis Serumgiftmischung (auf Gehalt an Gift berechnet) ohne jedes Krankheitszeichen vertrugen und dauernd gesund blieben, so wie die in den ersten Versuchen durch Blut immunisierten und geheilten Mäuse.

Blut und Serum dagegen nicht immunisierter Kaninchen, sowie das Blut von Rindern, Kälbern, Pferden, Hammeln u. s. w. und deren Serum erwies sich weder im Reagenzglase von giftzerstörender Wirkung, noch Tieren injiziert von immunisierender oder heilender Potenz.

Auch das zirkulierende Blut lebender Kaninchen zeigte sich in keiner Art und Weise giftzerstörend, sondern vielmehr wurde konstatiert, dass das Gift bei den vergifteten Tieren sich im Blut und den Krankheitsprodukten, so z. B. in dem serösen Brusttranssudat an Tetanusintoxikation zu Grunde gegangener Kaninchen in solchen Mengen findet, dass

Blut oder Transsudat, Mäusen injiziert, diese Tiere an Tetanus rasch erkranken und zu Grunde gehen ließen. Wir konstatieren hier schon in der ersten Arbeit, da für die Diphtherie ähnliche, gleich zu erwähnende Resultate erhalten waren, dass fast alle fundamentalen Fragen der späteren Serumtherapie in den ersten Untersuchungen BEHRINGS und, man darf wohl ohne dem Ruhme des ausgezeichneten japanischen Forschers zu nahe zu treten, sagen, seines nach seinen Direktiven arbeitenden Mitarbeiters KITASATO glänzend gelöst waren. Die glücklichste Perspektive für die Heilung und Immunisierung bei der menschlichen Diphtherie und dem menschlichen Tetanus eröffnete sich vor den erstaunten Augen der genialen Entdecker, die ihre so inhaltsschwere, eine neue Aera schaffende Arbeit mit dem Goethewort schlossen: »Blut ist ein ganz besonderer Saft.«

Der ersten Mitteilung BEHRINGS & KITASATOS folgte die zweite Publikation BEHRINGS über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität bei Tieren, 8 Tage nach der ersten Publikation, die wesentlich den Tetanus betroffen hatte. Da Mäuse und Ratten für Diphtheriegift, das BEHRING in seiner Herstellung und Wirkungsart sorgfältig studiert hatte, und für die virulenten Bazillen so gut wie unempfänglich sich zeigten, so war BEHRING auf Meerschweine und Kaninchen bei seinen Experimenten angewiesen. Er konnte aber auch hier den erst später mit Nutzen verwendeten Nachweis schon führen, dass ausgewachsene Hammel für Diphtheriebazillen sehr empfänglich sind und an der Infektion zu Grunde gehen. BEHRING teilte 5 Immunisierungsmethoden mit, vermöge welcher es ihm gelungen war, diphtherieempfängliche kleine Laboratoriumstiere zu immunisieren. Die eine Methode, die auch BEHRING angewendet hatte und als sehr zuverlässig bezeichnete, war 1 Tag vor der BEHRINGschen Publikation gegen parasitäre Diphtherieinfektion von C. FRÄNKEL[13] veröffentlicht worden. Sie besteht darin, dass man nach analog bei andern Krankheiten damals (cf. auch oben) erprobtem Vorgange, die Kulturen sterilisiert und Tieren mehrfach subkutan beibringt. Nach 10—14 Tagen sind dann Meerschweine für solche Impfungen unempfänglich, welche nicht vorbehandelte Tiere sicher töten.

FRÄNKEL hatte im Verein mit BRIEGER[15] das von ROUX & YERSIN (l. c.) gefundene und näher beschriebene Diphtheriegift zum Gegenstand einer sorgfältigen Untersuchung gemacht; die Autoren waren zu der Ansicht gelangt, dass das Diphtheriegift ein giftiger Eiweißkörper sei, den sie zum Unterschied von den Toxinen als Toxalbumin bezeichneten (cf. Kapitel Bakteriengifte dieses Lehrbuches). Im Anschluss an diese Versuche studierte FRÄNKEL (l. c.) die Beziehungen der Toxalbumine zur Entstehung der künstlichen Immunität gegen den Diphtheriebacillus. Mit Toxalbuminen konnte FRÄNKEL eine Diphtherieimmunität bei Meerschweinen nicht erzielen, er erhielt auch ganz ungenügende Resultate der Immunisierung mit den nach PASTEURschen Methoden durch Zusatz von Kaliumbichromat oder Gentianaviolett, oder durch Züchtung bei höherer Temperatur, oder durch das Alter natürlich abgeschwächten Kulturen. Nur bei Verwendung von filtrierten oder durch einstündige Erhitzung auf 55° abgetöteten Kulturen beobachtete er Anzeichen erhöhter Resistenz gegen die Impfung mit virulenten Kulturen. Etwas günstiger, aber nicht stets zuverlässig waren die Ergebnisse bei Verwendung von 1 Stunde lang bei 100° C im Dampfkochtopf sterilisierten Bouillonkulturen, während FRÄNKEL durch Injektion von 3 Wochen alten Diphtheriebouillonkulturen, die 1 Stunde auf 65°—70° C erhitzt waren, eine wirk-

che Immunität durch subkutane Injektion von 10—20 ccm dieser Kul- ıren bei Meerschweinen gegen parasitäre Diphtherieinfektion erhielt. Auf rund dieser Experimente kam FRÄNKEL zu der auch von BOUCHARD ver- etenen Ansicht von den matières vaccinantes, die neben den toxisch irkenden Giften als immunisierende Substanzen in den Kulturen vor- anden seien. FRÄNKEL rechnete nicht mit der Giftimmunität, die EHRING in den Vordergrund der Immunitätsfrage stellte.

Die zweite Methode BEHRINGS bestand darin, dass er nach Feststellung er Wirksamkeit des Jodtrichlorids bei Injektion an der Infektionsstelle n lebenden Körper auf die infizierenden Diphtheriebazillen und ihre toffwechselprodukte, 4 Wochen alte giftige Kulturen mit Jodtrichlorid n Verhältnis von 1 : 500 versetzte und das Mittel 24 Stunden lang auf ift und Kultur in vitro einwirken ließ. Solche Jodtrichloridkulturen urden in Mengen von 2 ccm Meerschweinen in die Bauchhöhle injiziert. ach 3 Wochen erwiesen sich diese Tiere gegen eine für normale leerschweine tödliche Kulturmenge von Diphtheriebazillen immun. Bei er 1. und 2. Methode sind es die Stoffwechselprodukte der D.-B., die ı den Kulturen erzeugt werden, welche die Meerschweine immu- isieren.

Die dritte Methode BEHRINGS zeigt, dass auch die im Körper der urch eine künstliche Diphtherieinfektion und Intoxikation zu Grunde egangenen Tiere vorhandenen Stoffwechselprodukte Tieren in mäßiger, icht tödlicher Dosis einverleibt eine Immunität erzeugen können. Fast egelmäßig findet man bei Meerschweinen, die nach einer Infektion mit).-B. verendet sind, in der Pleurahöhle ein mehr weniger großes, oft is 15 ccm betragendes Transsudat. Diese Pleuraflüssigkeit enthält keine).-B., wohl aber deren giftige Stoffwechselprodukte, die sich im Körper ilden, denn man kann mit einer größeren Menge dieses Transsudates esunde Meerschweine tödlich vergiften. Ueberstehen aber Meerschweine olche Injektion, infolge welcher sie lange Zeit krank sind, und sind ie wieder ganz gesund, so vertragen sie solche Impfungen ohne Scha- len, die gesunde Tiere in 3—4 Tagen töten.

Die vierte Immunisierungsmethode ist die schon oben beim Tetanus beschriebene, die darin besteht, dass man mit gifthaltigen D.-Kulturen infizierten Meerschweinen an der Infektionsstelle lokal Jodtrichlorid- ösungen (1—2 %) injiziert. So konnte BEHRING durch lokale Jod- richloridinjektionen die Tiere bis 6 Stunden nach der Infektion noch m Leben erhalten. Die Tiere wurden schwer krank, bekamen große laut- und Unterhautnekrosen an der Injektionsstelle der Kultur, die ich abstießen und ganz allmählich im Verlaufe von Wochen heilten. nter den nekrotischen Schörfen waren bis 3 Wochen nach der In- ktion lebende und virulente D. B. nachweisbar. Auch andere che- iische Mittel, die BEHRING im Vereine mit BOER prüfte, wie außer odtrichlorid noch Goldnatriumchlorid, Naphtylamin, Trichloressigsäure nd Karbolsäure, waren gelegentlich geeignet, diphtherieinfizierte Meer- chweine durch lokale Behandlung zu heilen, aber alle standen dem Cl_3 an Sicherheit des Erfolges und an Wirksamkeit nach. Dass auch ei dieser Methode der Immunisierung der Erfolg auf die durch die hemikalien im Körper der Versuchstiere beeinflussten Bakterien oder leren Stoffwechselprodukte zurückzuführen ist, erscheint sicher.

Eine 5. Immunisierungsmethode, die meines Wissens nach zur Er- eugung der Immunität bei Diphtherie nie wieder verwertet worden ist, eruht auf der subkutanen Injektion von Wasserstoffsuperoxyd in die

Unterhaut der zu immunisierenden Tiere vor der Infektion und hat mit Stoffwechselprodukten der Bakterien nichts zu thun.

Bei allen fünf Immunisierungsmethoden, gleichgiltig welche von ihnen zur Erzeugung der Immunität bei Kaninchen oder Meerschweinchen herangezogen worden war, konnte BEHRING nicht nur eine Immunität gegen die lebenden und virulenten Diphtheriebazillen, sondern auch gegen ihre Toxine nachweisen, die man am besten durch Filtration älterer Kulturen erhält. Die eingetretene Immunität selbst gegen größere Giftmengen und Kulturen ließ sich aus dem völligen Ausbleiben aller lokalen und allgemeinen Krankheitssymptome deutlich erkennen. Als Ursache der eingetretenen Immunität konnte BEHRING die Thatsache feststellen, dass das im Körper zirkulierende Blut, aber auch das extravaskuläre in vitro das Diphtheriegift unschädlich macht, und dass solches Blut immunisierter Meerschweine therapeutische Heileffekte bei diphtherieinfizierten Tieren hervortreten lässt.

Den Diphtheriebazillen aber gegenüber selbst entfaltet Blut und Serum im Gegensatz zu den früheren positiven Resultaten BEHRINGS bei der Vibrionenseptikämie nicht die geringsten baktericiden Eigenschaften, ja die Kulturen von Diphtheriebazillen, die in Immunserum wuchsen, schienen eher in ihrer Giftigkeit vermehrt zu sein.

Die drei ersten Immunisierungsmethoden beruhten auf der Beeinflussung der Stoffwechselprodukte der Diphtheriebazillen innerhalb oder außerhalb des Körpers durch Hitze oder Jodtrichlorid, und diese Stoffwechselprodukte waren die Ursache für die zustande kommende Immunität, aber auch die unbeeinflussten Stoffwechselprodukte des dadurch giftigen Pleuratranssudates konnten Immunität hervorrufen.

Der Grund für die einmal zustande gekommene Immunität im immunen Tiere war durch den Nachweis der giftzerstörenden Wirkung des Blutes und Serums hinreichend erklärt. So war auch für die Diphtherie mit Ausgang des Jahres 1890 schon die experimentelle Grundlage geschaffen, auf welcher weitergebaut werden konnte, um nach einem Heilmittel für die menschliche Diphtherie zu suchen, deren klinische Symptome und pathologisch-anatomische Veränderungen durch verdienstvolle Arbeiten von zahlreichen bakteriologischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Forschern als erzeugt durch den LÖFFLERschen Bacillus immer mehr erkannt wurden.

Das Jodtrichlorid und später Kresol hatten sich als stark wirksam in 0,5—1,5proz. Lösungen gegen das Diphtheriegift und Tetanusgift erwiesen. Und so hatte BEHRING einen Stoff im Jodtrichlorid gefunden, von welchem er in seiner berühmten Abhandlung über Diphtherie sagen konnte:

»Das Jodtrichlorid ist nicht nur imstande, die mit lebender Kultur infizierten Tiere zu heilen, sondern es vermag auch solche Mengen giftiger sterilisierter Diphtheriekulturen unschädlich zu machen, die für Kontrollmeerschweinchen absolut tödlich sind, und ich halte es für wahrscheinlich, dass seine therapeutische Leistungsfähigkeit, außer durch die bakterientötende Wirkung auch durch die giftzerstörende bedingt wird.«

Auf Grund seiner bisherigen Forschungen konnte BEHRING Ende 1890 die im Blute nachweisbaren desinfizierenden Eigenschaften in bakterienfeindliche und bakteriengiftvernichtende bezw. abschwächende klassifizieren.

War BEHRING so in zielbewusster Weise zur Beantwortung der

Frage nach der Ursache der Bakteriengiftimmunität bei Diphtherie und Tetanus gelangt, so tauchte vor ihm sofort das gewaltige Problem der Nutzbarmachung der bei Tieren neu gefundenen Thatsachen, die Verwendung der antitoxisch wirkenden Sera zur Heilung oder zum Schutz auch bei dem an Diphtherie erkrankten oder von der Krankheit bedrohten Menschen auf: das Problem der Blutserumtherapie durch spezifisch wirkende Blutantitoxine.

Es sei erwähnt, dass das Experiment der Uebertragung der Immunität durch Blut von Hunden, die künstlich gegen den »Staphylococcus pyosepticus« immmunisiert waren, auf Kaninchen, von HÉRICOURT RICHET[16], das so vielfach als die erste blutserumtherapeutische Thatsache hingestellt wird, mit der BEHRINGschen antitoxischen Serumtherapie nichts zu thun hat (cf. BEHRING[17]).

Zur Erreichung des vorgesteckten Zieles war es nötig, die Immunisierungsmethode bei Diphtherie noch auf eine breitere experimentelle Basis zu stellen, und um antitoxisches Serum zunächst auch für Tierexperimente in größerer Menge zur Verfügung zu haben, musste der Versuch gemacht werden, größere, mehr Blut liefernde Tiere zu den Immunisierungsexperimenten zu verwenden.

Diese Arbeit wurde von BEHRING & WERNICKE[18] im Laufe der Jahre 1890 und 1891 geleistet und nach Abschluss derselben konnte auch an die Verwendung des Heilserums immunisierter großer Tiere (Schafe) beim Menschen herangegangen werden; ja am Schlusse des Jahres 1891 wurde schon von BEHRING & WERNICKE ein Behandlungsversuch eines schwer diphtheriekranken Kindes mit Genehmigung Sr. Exzellenz v. BERGMANN auf dessen Klinik in Berlin gemacht. Es war vorher in einer großen Versuchsreihe bei Meerschweinchen vor Herrn v. BERGMANN die immunisierende und heilende Wirkung des Blutserums eines gegen Diphtherie immunisierten Schafes bei vollkommener Unschädlichkeit des Serums demonstriert worden.

Dieser erste Behandlungsversuch eines kranken Kindes war auch insofern bedeutungsvoll, als die subkutane Injektion selbst größerer Mengen »Diphtherieheilserums« ohne irgend welche Schädigungen, namentlich ohne Auftreten von Reizungserscheinungen seitens der Nieren glatt vertragen wurde.

Die bezeichnete Arbeit enthält bis ins Detail die Lösung aller für die Immunisierung von Tieren zur Gewinnung von Heilserum in Betracht kommenden Fragen. Sie zeigt die Heilung von Meerschweinchen durch lokale Behandlung mit Chemikalien an der Infektionsstelle des Giftes oder der Kultur, und die im Anschluss daran zustande gekommene Immunisierung dadurch, dass diese Tiere gegen spätere Infektionen und Intoxikationen selbst immun sind, und auch ein Blut in ihrem Körper haben, das das krankmachende Agens der Diphtherie, das Gift in vitro zerstört. Ihr Blut in die Säftemasse anderer Tiere injiziert, überträgt aber auch die Immunität auf diese frischen Tiere, heilt bereits infizierte und bringt die Krankheit zum Stillstande.

Die Arbeit enthält weiter die wichtigsten Angaben über die Darstellung giftiger Diphtheriekulturen und des zur Immunisierung notwendigen Diphtheriegiftes in gleichmäßiger Wirksamkeit über die zweckmäßigste Konservierung des Giftes durch Zusatz von $^1/_2$proz. Karbolsäure. Weiter werden neue theoretisch und praktisch wichtige Immunisierungsmethoden an Kaninchen durch intrastomachale Einverleibung des Giftes, und durch subkutane Beibringung eines Diphtheriegiftes, das aus flüs-

sigen Bouillonkulturen nach der Methode von Roux & Yersin durch Niederschlag von Calciumchlorid erhalten und durch Erhitzung abgeschwächt worden war, angegeben.

Die Arbeit zeigt aber auch die zweckmäßigste Gewinnung des Immunserums und Heilserums von großen Tieren (Schafen), die Konservierung dieses Heilserums durch Zusatz von Karbolsäure, die Dauer seiner Wirksamkeit; weiter seine Verwendung zu Immunisierungs- und Heilzwecken und nun, was besonders wichtig ist, seine Wirkungsart in vitro und die im Körper des zu immunisierenden und heilenden Tieres. Es wird ferner in der Arbeit dargethan, dass das Serum nicht fermentartig wirkt, sondern als chemischer Körper immer bestimmte, zahlenmäßig zu berechnende Mengen von Diphtheriegift bindet. Dadurch wurde zum ersten Male eine Dosierung des Mittels für Immunisierungs- und Heilzwecke gezeigt, und nun erst eine zweckmäßige und zielbewusste Verwendung desselben beim Menschen zu Immunisierungs- und Heilzwecken ermöglicht. Die genannte Publikation zeigt ferner, dass die Immunserummengen für die Heilung erkrankter Tiere größer sein müssen als für Immunisierungszwecke, und dass um so mehr Heilserum, zahlenmäßig zu berechnen, notwendig ist, je größer die zur Infektion verwendete Giftmenge und, was eigentlich dasselbe, je weiter die Erkrankung des Individuums vorgeschritten ist.

Die Arbeit beweist weiter die Steigerungsfähigkeit der immunisierenden und heilenden Potenzen des Heilserums und den engen Zusammenhang zwischen der Höhe des eigenen Immunitätsgrades des blutliefernden Tieres und der immunisierenden Wirkung des Blutes bei gesunden und erkrankten Tieren; sie zeigt aber auch, wie zur Anhäufung der Antitoxine in dem mit immer steigenden Giftmengen behandelten und zur Heilserumgewinnung bestimmten Tiere der Immunisierungsprozess richtig geleitet werden muss unter sorgfältiger Berücksichtigung des gesamten Gesundheitszustandes des Tieres, und dass zur Steigerung des Immunitätsgrades immer Reaktionen des zu immunisierenden Tieres notwendig sind. Auch die leichte Möglichkeit, neue Tiere zu immunisieren, wird dargelegt, wenn man schon etwas Heilserum zur Verfügung hat, und nun Heilserum und Gift gemischt zur Herstellung der Anfangsimmunität verwendet, die dann leicht gesteigert werden kann.

Die Ueberwindung der außerordentlichen Schwierigkeiten, welche die sichere ursprüngliche Immunisierung von Meerschweinchen und Kaninchen gemacht hatte, kam bei Leitung des Immunisierungsprozesses bei großen Tieren den Experimentatoren sehr zu statten. Löffler (citiert nach Behring[19]) erwähnt, dass er ein Meerschweinchen beobachtet habe, das nach Ueberstehen einer Impfung mit Diphtheriebazillen immun geworden sei, und später mehrfach Impfungen mit virulenten Bazillen überstanden habe; auch Hoffmann[20] giebt an, dass er Meerschweinchen beobachtet habe, die nach einer Impfung mit älteren Diphtheriekulturen sich refraktär gegen eine solche mit frischen und virulenten gezeigt hätten. Diese Immunisierungsmethode sei bei Meerschweinchen allgemein nicht anwendbar und führe zu Misserfolgen, während bei großen Tieren dieselbe leichter sei.

Fürwahr nach Publikation von Behrings & Wernickes Arbeit war es jedem einigermaßen geschulten Bakteriologen leicht, große Tiere behufs Heilserumgewinnung zu immunisieren. Dieser Zweck, andern Forschern Gelegenheit zu geben, Heilserum zu präparieren, und nun im großen und größten Maßstabe Versuche an erkrankten Menschen anzustellen, war eine besonders wichtige Absicht Behrings bei der Veröffentlichung.

Für die Berechnung des Immunisierungswertes des Heilserums waren inzwischen Arbeiten von EHRLICH[21] wichtig geworden, die er im Laufe des Jahres 1891 über die dem Diphtheriegifte so nahestehenden Pflanzengifte Ricin, Abrin und Robin angestellt hatte. Die Arbeiten bewiesen, dass es gelingt, durch allmähliche Steigerung der Giftzufuhr, namentlich auch vom Verdauungskanale aus Immunität gegen die äußerst giftigen Stoffe zu erzeugen, und die erzeugte hochgradig zu steigern. Die immunisierten Tiere zeigten in ihrem Blutserum, ebenso wie die gegen Diphtheriegift immunisierten, Antikörper, als Antiricin, Antiabrin und Antirobin bezeichnet, die im Reagenzglase und im Tierkörper sich als antitoxisch erwiesen.

Gerade der hier zunächst zahlenmäßig sehr genau zu berechnende Nachweis der Wirksamkeit der Gifte auf die Antikörper und umgekehrt, das sicher festzustellende Verhältnis der Gifte und Gegengifte zu dem Gewichte der zu immunisierenden und zu heilenden Tiere wurde wichtig für die Immunisierung der Tiere gegen Diphtherie und für die Feststellung des Heil- und des Immunisierungswertes eines Serums. BEHRING und EHRLICH kamen hierdurch zuerst zu der später mehrfach abgeänderten Aufstellung des Begriffs der Immunisierungseinheit des Antitoxins, je nachdem durch ein in seiner Wirkungsweise bekanntes Gift, der giftparalysierende Wert eines Blutserums, im trockenen oder flüssigen Zustande konserviert, festgestellt wurde, oder ein trockenes und vor Luft und Licht geschütztes Antitoxin (Serum) als Prüfstein für die Stärke eines Giftes und eines in seiner Wirkungsweise festzustellenden Serums diente. Für die Verwendung und Dosierung des Heilserums beim kranken Menschen war die zahlenmäßige Feststellung des Gehaltes an Immunisierungseinheiten (I.-E.) absolut notwendig, und EHRLICH war in seinen eben erwähnten Arbeiten der erste, der uns Antikörper zahlenmäßig in ihrer Wirksamkeit zu berechnen lehrte. Die Methode der Wertbestimmung der Toxine des Diphtherienormalgiftes und Normalantitoxins ist an anderer Stelle dieses Lehrbuches ausführlich behandelt.

Ich möchte hier erwähnen, dass die ursprüngliche Berechnung BEHRINGS der Wertigkeit eines Serums, bezogen auf das Gewicht eines Meerschweinchens, das durch eine bestimmte Menge Serum gegen eine einfach tödliche Dosis von Gift immunisiert wird (z. B. 0,1 ccm Serum immunisiert sicher bei vorheriger subkutaner Injektion ein Meerschweinchen von 250 g Gewicht gegen eine nach bestimmter Zeit erfolgende, sonst in 3—4 Tagen tödlich verlaufende Giftinfektion glatt: ein solches Serum hat einen Immunisierungswert von 1 : 2500) — gleichfalls gute Anhaltspunkte über den Wert eines Serums als Immunisierungsmittel gegeben hat und auch heute noch den französischen Untersuchern, die diese Prüfungsmethode für das Diphtherieheilserum beibehalten haben, giebt. Allerdings ist die BEHRING-EHRLICHsche[22] Methode, die in Deutschland in der staatlichen Prüfungsanstalt für Heilsera, jetzt in Frankfurt a. M., früher in Steglitz (DÖNITZ[23]) geübt wird, für alle zur Verwendung beim Menschen kommende Sera wissenschaftlicher, genialer und sicherer*).

---

*) Durch kaiserliche Verordnung vom 13. Dez. 1894 wurde das Diphtherieheilserum in Deutschland dem freien Verkehr entzogen und unter die Präparate eingereiht, die nur in Apotheken feilgehalten und verkauft werden dürfen, und es wurde am 20. Febr. 1895 zuerst an dem Institute für Infektionskrankheiten zu Berlin eine Kontrollstelle für Diphtherieheilserum begründet, aus welcher am 1. Juni 1896, bei der Wichtigkeit der Serumforschung, ein Institut für Serum-

Nach der Publikation BEHRINGS & WERNICKES (l. c.) entstanden eine größere Zahl von Arbeiten, die die Immunisierung von Tieren zu wissenschaftlichen und praktischen Zwecken zur Gewinnung von Heilserum zum Ziele hatten, alle ausgehend von BEHRINGS fundamentaler Entdeckung der Ursache und der Möglichkeit der Uebertragung der Immunität. Grundlegend Neues haben diese zahlreichen Arbeiten[21] nicht ergeben, lediglich eine Bestätigung von BEHRINGS Entdeckung, der fortfuhr, allein oder in Mitarbeit mit BOER[25], KOSSEL[26], KNORR[27], EHRLICH[28], WERNICKE[29] die große Entdeckung für die Behandlung der menschlichen Diphtherie zu verwerten und zu dem Zwecke auch eine erhebliche Menge von großen Tieren, Ziegen, Schafen, Pferden, Kühen immunisierte, und bei den Höchster Farbwerken von 1892 ab die Heilserumgewinnung zur Behandlung von kranken Menschen im größten Maßstabe ins Werk setzte, in bewunderungswürdiger Art und Weise, auch was die Organisation betrifft. Auch der wichtigen Arbeiten von BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN[30], BRIEGER & COHN[31], ARONSON[32], EHRLICH & KOSSEL[33] u. a. m. sei hier rühmend gedacht, die alle an dem grandiosen Bau der Blutserumtherapie mitgewirkt haben, den aber BEHRING im wesentlichen durch eigene Arbeit schließlich doch allein gegründet und auch ausgeführt hat.

Recht stark wirksames Serum erhielt WERNICKE[34] schon 1892 durch Vorbehandlung von Hunden mit steigenden Dosen eines nicht abgeschwächten Diphtheriegiftes und mit nicht abgeschwächten Diphtheriebouillonkulturen, das Meerschweinchen auch bei weit fortgeschrittener Krankheit noch zu heilen in der Lage war.

Um zu zeigen, wie zuerst Schafe zur Erzielung von Diphtherieimmunserum behandelt wurden, sei ein Protokoll über ein Tier aus der Arbeit von BEHRING & WERNICKE, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 18, S. 43, angeführt, das für die Entwicklung der Blutserumtherapie bedeutungsvoll war.

(H. = Hammel; Gew. = Gewicht; K. = Kaninchen; D.B.K. = Diphtheriebouillonkultur; D.G. = Diphtheriegift.)

H. Nr. 1. Gew. 14. IX. 30,2 kg, 4. I. 32,9 kg.

1891.	9. VIII.	15 ccm Blut von K. Nr. 9 intraabdominell.
	21. VIII.	15 » D.B.K. 13. VII. 1 Stunde 90° erhitzt subkutan
	24. VIII.	12 » » » » 1 » 80° » »
	27. VIII.	15 » » » » 1 » 70° » »
	15. IX.	13 » » » » 1 » 65° » »
	23. IX.	5 » » » » ICl_3 1:250 24std. Einwirkung
	8. X.	5 » » » » ICl_3 1:250 24std. »
	23. X.	Blutentnahme aus Ven. fac. dextr., das Blutserum hat bei Meerschweinchen immunisierende Eigenschaften.
	24. X.	8 ccm D.B.K. ICl_3 1:250 24std. Einwirkung
	7. XI.	8 » » 1:250 48std. »
	12. XI.	5 » » » 1:250 40std. »
	16. XI.	Blutentnahme aus Ven. fac. sin.; das Serum heilt und immunisiert Meerschweinchen.
	18. XI.	6 ccm D.B.K. ICl_3 1:300 24std. Einwirkung
	29. XI.	7 » » » 1:300 21 » »
	3. XII.	10 » » » 1:400 40 » »

forschung und -prüfung hervorging, das der Leitung von Prof. Dr. Paul EHRLICH unterstellt und am 1. Okt. 1899 von Steglitz nach Frankfurt a. M. als Kgl. Institut für experimentelle Therapie verlegt wurde.

l.	8. XII.	6 ccm D.B.K. ICl_3 1:500 24 std. Einwirkung	
	29. XII.	5 » » » 1:600 24 » »	
2.	4. I.	ganz gesund.	
	5. I.	Blutentnahme von 700 ccm aus der Ven. jug. dextr.	
	12. I.	5 ccm D.B.K. 10. X. + ICl_3 1:600 8 täg. Einwirkung	
	14. I.	3,5 » D.G. + » 1:500 14 » »	
	19. I.	5,2 » » + » 1:500 19 » »	
		ganz gesund.	

Das Protokoll zeigt, wie mühsam es zunächst war, ein Schaf gegen htherie zu immunisieren, um von ihm Heilserum zu erhalten, und :he Summe von Arbeit und Beobachtung darauf verwendet werden ste. — Das folgende Protokoll giebt Auskunft über die gelungene ıgradige Immunisierung eines Hundes mit unverändertem Diphtherie- ; und höchstvirulenten Diphtheriebouillonkulturen (aus der Arbeit WERNICKE[29]; D.G. = Diphtheriegift, d. h. eine mehrere Monate alte htheriebouillonkultur, in der die Bazillen durch Zusatz von 0,6 proz. bolsäure abgetötet sind; D.B.K. = Diphtheriebouillonkultur), das da- ter stehende Datum bezeichnet das Alter der Kultur.

Nr. V. Aeltere, langhaarige, schwarze Jagdhündin. Gewicht Anfang gust 1892 21,3 kg; Anfang Mai 1893 26 kg.

1892.	1. VIII.	1 ccm D.G. subkutan
	3. VIII.	2,5 » » »
	8. VIII.	5,0 » » »
	18. VIII.	10,0 » » »
	23. VIII.	20,0 » » »
	26. VIII.	40,0 » » »
	28. VIII.	60,0 » » »
	31. VIII.	1 » D.B.K. 25. VIII.
	8. IX.	2 » » 1. IX.
	19. IX.	6 » » 17. IX.
	29. IX.	10 » » 25. IX.
	16. X.	20 » » 8. X.
	24. X.	40 » » 22. X.
	2. XI.	80 » » 29. X.
	14. XI.	Entnahme von 50 ccm Blut aus der Vena saphena dextra.
	17. XI.	50 ccm D.B.K. 15. XI.
	3. XII.	Entnahme von 50 ccm Blut aus der Vena jugul. ext. sin.
	5. XII.	80 ccm D.B.K. 2. XII.
1893.	7. I.	105 » » 16. I.
	13. II.	170 » » 4. II. Ein 11 kg schwerer Kontrollhund erliegt der Infektion mit 0,4 ccm derselben Kultur nach 14 Tagen.
	7. III.	Entnahme von 150 ccm Blut aus der Vena jugul. sin.
	28. IV.	Entnahme von 500 ccm Blut aus der Vena jugul. ext. dextr. (das Blut ergiebt 250 ccm Serum).

Das Blut dieses Hundes hatte außerordentlich hohe immunisierende nd heilende Eigenschaften bei Meerschweinchen und lieferte, bei hweren Diphtheriefällen bei Kindern verwendet, günstige Behandlungs- sultate (WERNICKE l. c.).

Erwähnt sei, dass es Wernicke (l. c.) auch gelang, durch Verfütterung des Fleisches eines gegen Diphtherie immunisierten Schafes an einen Hund dies Tier zu immunisieren; ebenso wie es sich zeigte, dass bei einem Hunde auch Immunität erzeugt werden konnte durch Verfütterung des Fleisches eines an Diphtherie verendeten Schafes, so dass sowohl durch Aufnahme von Antitoxinen, als auch von Toxinen vom Magendarmkanal aus Immunität, allerdings nur geringen Grades auch bei Hunden erzeugt werden kann.

Von allen für die Heilserumgewinnung beim Menschen herangezogenen Tierarten zeigten sich aber Pferde als am allerbesten geeignet, sowohl was die Sicherheit und Schnelligkeit der Immunisierung, als auch die Höhe der zu erreichenden antitoxischen Kraft in dem Serum, wie die Leichtigkeit der Gewinnung sehr großer Serummengen betrifft, die auch noch das für die Behandlung beim Menschen Angenehme haben, dass sie bei der Injektion gut und leicht vertragen werden. Von Behring schon vorher bei seinen großen praktischen Immunisierungen herangezogen, wurden Pferde für die Blutserumgewinnung, besonders von Roux & Martin[35] empfohlen. Diese Autoren bestätigten nicht nur in schönster Weise Behrings und seiner Mitarbeiter Resultate, sondern lenkten auch die Antitoxingewinnung in Frankreich in sichere Bahnen, wie sie auch für die Uebertragung der Blutserumtherapie in die Praxis für die Welt und auch für Deutschland von Bedeutnng wurde, da die Bestätigung eben aus Frankreich kam, ganz abgesehen davon, dass ein so bedeutender Forscher und Gelehrter wie Roux so warm für Behrings Entdeckung eintrat. Roux & Martin zeigten auch, wie im Tierexperiment die experimentell erzeugte Schleimhautdiphtherie bei Meerschweinchen und Kaninchen durch Seruminjektionen verhütet oder geheilt wird.

Roux[35] immunisierte Pferde entweder nach der Methode, die auch von Behring & Wernicke als die beste allmählich erprobt war und schließlich auch die Immunisierung kleiner Laboratoriumstiere ermöglichte. Sie besteht darin, zuerst sehr kleine Dosen von Diptheriegift unterhalb der tödlichen Minimaldosis subkutan zu injizieren und allmählich mit der Dosis zu steigen, wenn die lokalen Reaktionserscheinungen verschwunden und Temperatur, Gewicht und Allgemeinbefinden zur Norm zurückgekehrt sind. Um Gefahren bei der Herstellung der Anfangsimmunität zu vermeiden, versetzte Roux das Diphtheriegift für die ersten Injektionen in ähnlicher Art und Weise, wie Behring, anstatt mit Jodtrichlorid, mit der gewöhnlichen Lugolschen Lösung, die ebenso wie das Jodtrichlorid eine Abschwächung des Diphtheriegiftes durch Jod hervorruft.

Die ev. Gefahren der ersten Injektionen für die zur Lieferung von Heilserum bestimmten Tiere mit sehr starken Giften lernte man in Deutschland (cf. auch Nikanoroff[36]) dadurch vermeiden, dass man bei den ersten Injektionen zugleich Antitoxin und Toxin den Versuchstieren injizierte. Die Immunisierung gelingt so oft nicht nur gefahrloser, sondern auch schneller und besser und liefert ein stärker antitoxisches Serum.

Um zu zeigen, wie in Frankreich nach Roux' Vorgang Pferde behufs Heilserumgewinnung immunisiert werden, sei ein Protokoll von Roux (l. c. S. 615) angeführt:

Cheval de 7 ans, du poids de 400 kilogrammes environ. La toxine employée est très-active: elle tue un cobaye de 500 grammes en

48 heures, à la dose de $^1/_{10}$ de c. c. Elle est injectée sous la peau de l'encolure ou en arrière de l'épaule.

1er jour de l'expérience.	Injection	de		$^1/_4$	c.	c.	Toxine iodée au $^1/_{10}$. Pas de réaction ni locale, ni générale.
2e	jour	»	»	$^1/_2$	c.	c.	Toxine iodée au $^1/_{10}$.
4e, 6e, 8e	»	»	»	$^1/_2$	»	»	» » » »
13e, 14e	»	»	»	1	»	»	Pas de réaction.
17e	»	»	»	$^1/_4$	»	»	Toxine pure, léger œdème, sans fièvre.
22e	»	»	»	1	»	»	Toxine pure, léger œdème, sans fièvre.
23e	»	»	»	2	»	»	Toxine pure, léger œdème.
25e	»	»	»	3	»	»	» » » »
28e	»	»	»	5	»	»	» » » »
30e, 32e, 36e	»	»	»	5	»	»	» » » »
39e, 41e	»	»	»	10	»	»	» » » »
43e, 46e, 48e, 50e	»	»	»	30	»	»	» » Œdème assez prononcé dissipé en 24 heures.
53e	»	»	»	60	»	»	» » » »
57e, 63e, 65e, 67e	»	»	»	60	»	»	» » » »
72e	»	»	»	90	»	»	» » » »
80e	»	»	»	250	»	»	» » » »

In dieser Art mit Giften oder auch mit virulenten Diphtheriekulturen immunisiert man jetzt Pferde in allen Ländern behufs Heilserumgewinnung.

Schafe und Ziegen verwendet man nicht mehr zur Erzeugung von Diphtherieheilserum; ebenso nicht Hunde. Die letzteren Tiere sind leicht zu immunisieren und liefern sehr stark wirksames Serum, vielleicht das stärkste bisher hergestellte, aber doch nicht in großer Menge; Ziegen und Schafe sind für Diphtheriegift sehr empfänglich, gehen daher leicht noch nach langer Zeit nach der ersten Injektion an Abmagerung kachektisch zu Grunde. Von durch lebende Kulturen und Gifte immunisierten Ziegen erhielten EHRLICH & WASSERMANN[37] gut wirksame Antitoxine.

Auch Kühe sind außerordentlich empfindlich für Diphtheriegift und verenden während der Immunisierung behufs Gewinnung von Heilserum oft in unerwarteter Weise.

Was die Empfindlichkeit der Tiere für Diphtheriegift im allgemeinen betrifft, so hat v. BEHRING eine Empfindlichkeitsskala aufgestellt, die die Tiere in aufsteigender Weise so ordnet: Maus, Ratte, Hund, Meerschwein, Kaninchen, Schaf, Kuh, Pferd, Ziege. — Bei immunisierten weiblichen Tieren während der Laktation, z. B. bei Meerschweinchen, Ziegen und Kühen geht das Antitoxin in die Milch über, wie das die Arbeiten von EHRLICH[38], BRIEGER & EHRLICH[39], EHRLICH & HÜBNER[40], WERNICKE[41] darthun. Da das Antitoxin, wenn auch nicht so stark wie im Serum, in der Milch nach Abscheidung des Kaseïns besonders in der Molke sich findet, so sind BRIEGER & EHRLICH[39] auch dazu gelangt, das Antitoxin aus der Milch im konzentrierten Zustande darzustellen. Für die Behandlung der Diphtherie des Menschen hat dies Verfahren Bedeutung nicht erlangt. Wohl aber ist die Thatsache des Ueberganges von Antikörpern in die Milch wissenschaftlich interessant, weil da-

durch die Uebertragung der Immunität durch Säugung ihre Erklärung findet.

Für die Erzeugung der Immunität bei Tieren behufs Gewinnung des Heilserums ist es von allergrößter Bedeutung, stark wirksames Diphtheriegift zur Verfügung zn haben, da es nur möglich ist mit stark wirksamem Diphtheriegifte auch hohe Immunitätsgrade bei Tieren zu erzielen, wovon wieder die Stärke der Wirksamkeit der Heilsera abhängt. Im allgemeinen gilt der Satz, dass je höher die Immunität eines zur Serumbehandlung verwendeten Tieres getrieben ist, um so stärker die antitoxische Kraft des Blutserums dieses Tieres zu sein pflegt. Allerdings bestehen bei den einzelnen immunisierten Tieren darin Differenzen, die von Alter, Rasse, etwa überstandenen Krankheiten und anderen noch nicht übersehbaren Dingen abhängen. Namentlich ist es wichtig, bei der Immunisierung eines Tieres ein gleichmäßig starkes Gift in größerer Menge zur Verfügung zu haben, um ein und dasselbe Gift tunlichst bei der Immunisierung zu verwenden. Die Virulenz der Diphtheriebazillen ist verschieden, aber auch die Fähigkeit der virulenten Bazillen, in unseren künstlichen Kulturen Gifte zu bilden, ist erst recht verschieden, wenn auch Virulenz und Fähigkeit Gift zu bilden in einem gewissen Zusammenhange stehen, so ist doch nicht sicher, dass der virulenteste Diphtheriebacillus auch immer das stärkste Gift bildet. Für die Erzeugung hochgradiger Immunität bei Pferden verwendet man meist Gifte, die mindestens so stark sind, dass $^1/_{10}$ ccm Meerschweine von mittlerem Gewicht in einigen Tagen tötet. So ist denn bei der Immunisierung großer Tiere die wichtigste Angelegenheit, große Mengen starken und gleichmäßig wirkenden Giftes zur Verfügung zu haben.

Ueber die Eigenschaften des Diphtheriegiftes und seine Zusammensetzung nach Ehrlich ist an anderer Stelle dieses Werkes abgehandelt. Hier sei nur erwähnt, dass Roux & Yersin glauben in der Lage zu sein, Diphtheriebazillen zu veranlassen, immer starke Gifte zu bilden, wenn während des Wachstums der Bazillen ein Strom frischer Luft durch die Kulturen streicht, wie das am besten in den sogenannten Fernbachschen Kolben stattfindet. Sicher ist das Verfahren für die Giftbildung nicht immer. Spronk[42] sieht in dem ev. vorhandenen Zuckergehalt der Bouillon ein Hemmnis für die Giftbildung der Diphtheriebazillen und empfiehlt daher zur Herstellung der Bouillon schon leicht in Fäulnis übergegangenes Fleisch. Später empfiehlt er, Fleisch bei der Herstellung der Bouillon ganz zu meiden und statt des Fleichinfuses eine mit Pepton Witte hergestellte Hefenabkochung zu verwenden. Park & Williams[43] sowie Nicolle[44] empfehlen stark alkalische Bouillon bezw. frisches Fleisch. Viele andere Untersucher noch andere Nährböden; sicherlich spielt der Alkaleszenzgrad eine wichtige Rolle; Säurebildung ist am besten zu verhindern ev. auch durch Zusatz von Kreide und dergleichen; aber die Hauptsache ist, dass man zur Aussaat eine gute und stark giftbildende Kultur zur Verfügung hat, was schließlich nur durch sorgfältiges methodisches Ausprobieren der gewachsenen Kulturen möglich ist.

Die Gewinnung von Diphtherieantitoxin von Pferden ist heutzutage kein übermäßig schwieriges Unternehmen.

Gesunde und kräftige Pferde, die mit Malleïn auf Freisein von Rotz und sonst tierärztlich sorgfältig untersucht sind und dauernd kontrolliert bleiben, werden mit steigenden Dosen von zunächst abgeschwächtem oder nicht abgeschwächtem Diphtheriegift subkutan injiziert. Man vermeidet

m besten starke lokale und allgemeine Reaktionen, obwohl Reaktionen es Körpers nötig zu sein scheinen, um die Antitoxinbildung hervorurufen, in Gang zu halten und zu steigern. Manche Pferde reagieren elbst auf kleine Giftmengen sehr stark, andere recht wenig. — Von eit zu Zeit werden aus der Vena jugularis kleine Blutproben entommen behufs Feststellung des etwa schon vorhandenen Antitoxinehaltes. Ist der Gehalt des Serums an Antitoxin so groß, dass in inem ccm des Serums 250 oder möglichst mehr: 400, 600 u. s. w. Immuisierungseinheiten durch die v. BEHRING-EHRLICHsche Prüfungsmethode achweisbar sind, so entnimmt man dem immunisierten Pferde vermittels iner in die zentralwärts komprimierte und nun zu einem mehrfingericken prallen Schlauche angeschwollene Vena jugularis das Blut, oft ei einer Entnahme 4—6—8 Liter. Das Blut wird in hohen gläsernen terilen Standgefäßen unmittelbar aus der Kanüle aufgefangen. Die efüllten und mit Watte verschlossenen Glascylinder lässt man ruhig n kühlem, dunklem Orte stehen, wo sich dann aus dem Blutkuchen las vollkommen klare, bernsteingelbe Serum abscheidet. Dieses wird steril gesammelt; um es vor dem Verderben zu schützen mit Karbolsäure (BEHRING-Höchst) zu 0,5 %, oder mit 0,4 % Trikresol (SCHERING-ARONSON), oder einem Stückchen Kampfer (ROUX-Paris) versetzt und in Fläschchen zur Verwendung beim Menschen abgefüllt, nachdem der Titer, die Wertigkeit des Serums in der staatlichen Prüfungsanstalt zu Frankfurt festgestellt worden ist. Die einzelnen in den Apotheken käuflichen Fläschchen enthalten je nachdem 200—2500 ev. mehr Immunisierungs-Einheiten. Zu bemerken ist, dass das Serum viel zu teuer ist, indem 1000 Immunisierungs-Einheiten, die einfache Heildosis, noch 3,50 Mk. kosten, während sie mit 35 Pf. hergestellt werden könnten. Man kann von jedem immunisierten Pferde alle Monate 4—6 und mehr Liter Blut erhalten.

Unmittelbar nach der Injektion einer neuen Giftdosis fällt der Antitoxingehalt des Blutes und steigt dann wieder an, um nach 10—12 Tagen seine größte Höhe zu erreichen (SALOMONSEN & MADSEN[45]). Auf dieser Höhe bleibt dann der Antitoxingehalt einige Zeit stehen, um dann langsam abzunehmen, bis eine neue Giftinjektion ihn wieder steigert oder auf alter Höhe hält. — Alle Pferde liefern nicht gleichmäßig wirksames Serum, manche schnell solches von hoher Wirksamkeit, manche stets weniger wirksames. Um gleichmäßiges Serum abzugeben, mischt man die verschiedenen Sorten. Um ein Pferd als dauernden Serumlieferanten zu behalten, muss man in regelmäßigen Zwischenräumen zwischen den Blutentnahmen immer wieder Gift injizieren. Es scheint für die Antitoxinbereitung besser zu sein an mehreren Tagen hintereinander, am besten wohl 8 Tage nach dem letzten Aderlaß relativ kleinere Mengen von Toxin zu injizieren, als eine sehr große von 300 bis 500 ccm auf einmal.

Aus den beiden Jugulares der Pferde kann man oft durch Jahre die Blutentnahme wiederholen, ohne dass die Tiere Schaden leiden; aber sehr zahlreiche starke Giftinjektionen bringen die Tiere schließlich auch herunter.

Es ist nicht uninteressant, dass manche Pferde von vornherein schon etwas Antitoxin vor jeder Behandlung im Blute zeigen; solche Tiere sollen sich nach mehrfacher Angabe besonders gut als Antitoxinproduzenten eignen.

Ueber die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Antitoxins sind genauere Angaben an anderer Stelle gemacht.

Die Immunisierung mit lebenden gifthaltigen Kulturen und Toxinen liefert bei den Tieren ein Serum, das nur antitoxisch, nicht baktericid wirkt, und zwar werden, wie schon in den allerersten Immunisierungsversuchen von BEHRING (l. c.) mitgeteilt wird, die Diphtheriebazillen in ihrem Wachstum so wenig beeinflusst, dass im Gegenteil das antitoxische Serum einen trefflichen Nährboden für D. B. abgiebt.

Neuerdings ist es nun WASSERMANN[46] und unabhängig von ihm LIPSTEIN[47] gelungen mit Hilfe der von ihrem Antitoxin befreiten Bazillenleibern, die bekanntlich vom Diphtheriegift verschiedene giftige Leibessubstanzen enthalten, die entzündungserregend wirken, und auf welche das Diphtherieantitoxin keinen Einfluß hat, — Tiere zu behandeln und von ihnen ein Serum zu erhalten, das agglutinierend und baktericid wirkt. Versuche müssen lehren, ob solches Serum, abgesehen vom dem hohen wissenschaftlichen Interesse das es bietet, auch für manche Fälle von Diphtherie bedeutungsvoll werden wird, da das sogenannte Heilserum im Körper des kranken Menschen die Bazillen nicht beeinflusst. Die Verbreitung der Diphtheriebazillen findet im Körper in vielen Fällen doch in weiterem Umfange statt, wie man gemeinhin glaubt. FROSCH[48] und andere Autoren haben ja schon vor vielen Jahren die Verbreitung von D. B. im Körper und im Blute nachgewiesen.

Literatur.

[1] LÖFFLER, Mitt. a. d. Kais. Ges.-Amte, Bd. 2, 1884 u. Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 5 u. 6. — [2] ROUX & YERSIN, Ann. Past., 1888, Nr. 12; 1889, Nr. 6; 1890, Nr. 7. — [3] ZARNIKO, Centralbl. f. Bakt., Bd. 6, 1889, Nr. 6—8. — [4] ESCHERICH, ebd., Bd. 7, 1890, Nr. 1. — [5] KITASATO, Ztschr. f. Hyg., Bd. 7, 1889. — [6] BEHRING. Deutsche med. Woch., 1882, S. 147 u. 1887, S. 422. — [7] Ders., Centralbl. f. klin. Med., 1888, Nr. 38. — [8] BEHRING & NISSEN, Ztschr. f. Hyg., Bd. 8, S. 412. — [9] v. BEHRING, Ztschr. f. Hyg., Bd. 9, S. 395. — [10] Ders., Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 50. — [11] v. BEHRING & KITASATO, Deutsche med. Woch., 1890, Nr. 49. — [12] KITASATO, Ztschr. f. Hyg., 1891, Bd. 10, S. 267. — [13] C. FRÄNKEL, Berl. klin. Woch., 1890, Nr. 49. — [14] BOER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 11, 1891. — [15] BRIEGER & FRÄNKEL, Berl. klin. Woch., 1890, Nr. 11. — [16] HÉRICOURT & RICHET, Compt. rend. Paris, t. 107, 1888. — [17] v. BEHRING, Allgem. Therapie d. Infektionskrankh., Urban & Schwarzenberg, 1899, S. 1006. — [18] BEHRING & WERNICKE, Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Krankh., Bd. 12, 1892. — [19] v. BEHRING, die Geschichte der Diphtherie. Leipzig, Thieme, 1893. — [20] HOFFMANN, Wiesbadener Congressbericht, 1887. — [21] EHRLICH, Deutsche med. Woch., 1891. Nr. 32 u. Nr. 49. — [22] Ders., Klin. Jahrb., Bd. 6, 1897. — [23] DÖNITZ, ebd., Bd. 7, 1899. — [24] v. BEHRING, Deutsche med. Woch., 1891, Nr. 52, 1893, Nr. 23, 24 u. 25, — Ders., Blutserumtherapie, I u. II, Leipzig, Thieme, 1892. — [25,26] v. BEHRING, BOER & KOSSEL, Deutsche med. Woch., Nr. 17 u. 18, 1893. — [27] v. BEHRING & KNORR, Ztschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893. — [28] v. BEHRING & EHRLICH, Deutsche med. Woch., Nr. 20, 1894. — [29] WERNICKE, Arch. f. Hyg., Bd. 18, 1893, S. 192. — [30] BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892. — [31] BRIEGER & COHN, Ztschr. f. Hyg., Bd. 15, 1892. — [32] ARONSON, Berl. klin. Woch., 1893, 1894. — [33] EHRLICH & KOSSEL, Ztschr. f. Hyg., Bd. 2, 1894. — [34] WERNICKE, Verhandlungen der Berl. physiol. Gesellschaft, 3. Febr. 1893. — [35] ROUX & MARTIN, Ann. Past., Septembre 1894. — [36] NIKANOROFF, Arch. des scienc. biolog. de Saint Petersbourg, t. 6, 1897, p. 57. — [37] EHRLICH & WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg., 1894. — [38] EHRLICH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 12, 1892. — [39] BRIEGER & EHRLICH, Deutsche med. Woch., 1892, Nr. 18. — Ders., Ztschr. f. Hyg., 1893, Bd. 13. — [40] EHRLICH & HÜBNER, ebd., 1894, Bd. 18. — [41] WERNICKE, Festschrift zum 100 jährigen Stiftungsfest des Kgl. med.-chirurg. Friedr. Wilhelms-Institutes, 1893. — [42] SPRONK, Ann. Past., t. 9, 1895. — Ders., t. 12, 1898. — [43] PARCK & WILLIAMS, Journ. of. exper. Med., vol 1, p. 164. — [44] NICOLLE, Ann. Past., t. 10, 1896. — [45] SALOMONSEN & MADSEN, ibid., t. 11, 1897 et 13, 1899. — [46] WASSERMANN, Deutsche med. Woch., 1902, Nr. 44. — [47] LIPSTEIN, ebd., Nr. 46. — [48] FROSCH, Ztschr. f. Hyg., Bd. 13, 1893.

I. Die Heilserumtherapie bei Diphtherie und ihre bisherigen Resultate.

Die Verwendung des von Tieren erhaltenen Diphtherieheilserums beim lenschen hat zur Voraussetzung, dass der Diphtheriebacillus der Erreger ler Diphtherie beim Menschen ist, dass die Diphtherie durch die Wirkung les vom Körper resorbierten, in den Pseudomenbranen vom Diphtherieacillus erzeugten Diphtheriegiftes bedingt wird, und dass das in der äftemasse des Körpers vorhandene und an die Zellen noch nicht zu est verankerte Gift durch das in den Körper eingebrachte Antitoxin ngiftig gemacht wird, also die eigentliche Krankheitsursache durch liese ätiologische Therapie beseitigt wird.

Die Zulässigkeit der Verwendung des Serums beim Menschen und war durch die Einspritzung von der Unterhaut aus, da vom Magen und)arm aus das Antitoxin nur geringe Wirkungen entfaltet, gründete sich larauf, dass im Tierexperiment auch bei der subkutanen Verabfolgung ehr großer Dosen irgend welche schädliche Einwirkung nicht zu benerken war. Weiterhin war nachgewiesen worden, dass im Blute von n Diphtherie erkrankten und verstorbenen Kindern das gleiche Diphtheiegift sich fand, wie es aus den künstlichen Kulturen des Diphtheiebacillus zu erhalten war, dass dieses Gift weiter durch das Serum mmunisierter Tiere entgiftet wurde, und dass im Blute beim Menschen lurch das Ueberstehen einer Diphtherieerkrankung dasselbe Antitoxin gegen Diphtheriegift auftritt, wie beim künstlichen Immunisierungsproesse der Tiere.

Die weiteren wissenschaftlichen Grundlagen für die mit vollstem Rechte als BEHRINGS[1] Blutserumtherapie bezeichnete ätiologische oder pezifische Heilmethode sind im vorigen Kapitel dargelegt. Nachdem iber die Unschädlichkeit des Antitoxins bei subkutaner Verwendung eim Menschen durch einige orientierende Vorversuche in den Jahren 891 und 1892 Klarheit gewonnen war, wurden zahlreichere Versuche n Jahre 1893 von v. BEHRING, BOER & KOSSEL[2] und von v. BEHRING, HRLICH & WASSERMANN[3] sowie später von ARONSON[4] und in Frankeich von ROUX, MARTIN & CHAILLOU angestellt.

Aber erst nachdem das mit Diphtheriegift immunisierte Pferd als das as wirksamste Heilserum liefernde Tier erkannt war, von welchem mit eichtigkeit auch die größten Serummengen dauernd zu erhalten waren, nd ein auf seinen Antitoxingehalt geprüftes und festgestelltes Heilrum von jedem Arzte leicht bezogen werden konnte, wurde von eginn des Jahres 1894 ab in immer wachsender Verbreitung das iphtherieheilserum allmählich in der ganzen Welt als spezifisches eilmittel bei der Diphtherie verwendet; abgesehen von einer geringen ahl von Aerzten, die sich zusehends verkleinert, und die aus vorefasster Meinung gegen ätiologische Therapie und Bakteriotherapie en Fortschritten der modernen Wissenschaft zum eigenen und ihrer atienten Schaden nicht zu folgen vermögen. Große Verdienste um ie Anwendungsart des Diphtherieheilserums beim Menschen, um die osierung und um die Beobachtung des neuen Mittels auf den Gang er Erkrankung erwarben sich KOSSEL[6], HEUBNER[7], BAGINSKY[8], SOLTANN[9], KÖRTE[10], MONTI[11], GANGHOFER[12] u. v. a. Kein Mittel bei irgend iner Krankheit hat jemals eine so sorgfältige und umfassende Bebachtung von den Aerzten an Krankenhäusern und in der Privat-

praxis erfahren, als wie das Diphtherieheilserum; ebenso muss aber auch hervorgehoben werden, dass noch nie ein Mittel bei einer innern Krankheit so gründlich durch experimentelle Laboratoriumsarbeit geprüft und in seiner Heilkraft und Heilmöglichkeit klargelegt war, bevor es der Hand des ausübenden Praktikers übergeben worden ist. So ist es uns denn verständlich, dass schon im Jahre 1895 auf der 67. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte die sichere spezifische Heilwirkung des Mittels bei der menschlichen Diphtherie als über jeden Zweifel erhaben anerkannt wurde. Das Ergebnis der vom Kaiserlichen Gesundheitsamte[13] (DIEUDONNÉ) veranstalteten Sammelforschung über das Diphtherieheilserum für die Zeit vom April 1895 bis März 1896, die sich über 9581 mit Heilserum behandelte Diphtheriekranke erstreckte, war, dass von den Behandelten 7999 = 83,5 % genesen und 1489 = 15,5 % oder nach Ausscheidung der 82 schon sterbend in Behandlung genommenen Fälle 1407 = 14,7 % gestorben waren. Das Verhältnis der Genesenen zu den Gestorbenen stellte sich in der neuen Aera wie 16 : 3, während in den Jahren 1883—1893 vor dem Bekanntwerden des Heilserums auf je 16 dem Leben erhaltene Diphtheriekranke 6 Todesfälle vorkamen, mithin vor der Serumbehandlung doppelt soviel Todesfälle.

Auf der erwähnten Naturforscherversammlung konnte v. BEHRING[14] an der Hand eines riesigen Zahlenmaterials von mit Heilserum behandelten Fällen die Einwände der Gegner der neuen Behandlungsmethode widerlegen. Der Haupteinwand der Gegner, die verringerte Diphtheriemortalität in den Berliner Krankenhäusern sei nicht auf den Einfluss des Serums, sondern auf den stärkeren Zufluss leichter Fälle zurückzuführen, entkräftete v. BEHRING dadurch, dass er den Nachweis führen konnte, dass einmal die Zahl der Krankenhausfälle im Verhältnis zu den Diphtheriefällen überhaupt nicht gestiegen, sondern gesunken ist, und dass zweitens zum ersten Male seit dem Jahre 1877 der Fall zu konstatieren war, dass die Diphtheriesterblichkeit in den Krankenhäusern, wo das Serum regelmäßig verwendet wurde, niedriger war als in der Privatpraxis. Ganz besonders beweisend für die Wirkung des Serums waren die Ergebnisse der Serumtherapie in dem Charitékrankenhause, im Vergleich zu den Resultaten im Krankenhause Bethanien, wo Serum damals noch nicht verwendet wurde. Während in beiden Krankenhäusern das zur Behandlung kommende Krankenmaterial durchaus gleichwertig war, hatte die das Serum verwendende Charité eine Sterblichkeit von nur 8 %, während in Bethanien die Mortalität 32,7 % betrug. Und so zeigten damals schon zahlreiche andere Beispiele den evidenten Effekt der Heilserumbehandlung, so dass v. BEHRING (l. c.) die Ersparung an Menschenleben durch die Heilserumbehandlung in Deutschland allein auf 20,000 im Jahre 1895 berechnen konnte und es als wahrscheinlich hinstellte, dass bei richtiger und allgemeiner Anwendung des Heilserums die Sterblichkeit an Diphtherie auf 5 % sinken und damit 45,000 (!) Menschen in Deutschland pro Jahr am Leben erhalten bleiben würden.

Je sorgfältiger und sachgemäßer das Serum in der Folgezeit angewendet wurde, um so besser waren in der That die Behandlungsresultate. Denn man darf annehmen, dass die Angaben von mangelhafter Wirkung des Serums namentlich aus dem Auslande besonders darauf zurückzuführen sind, dass ein in seinem Gehalte an Immunisierungseinheiten nicht richtig geprüftes Serum nicht in genügender Menge und nicht frühzeitig genug angewendet worden ist.

Das jetzt von den vier Bezugsstellen des Serums in Deutschland hergestellte Serum, nämlich von den Fabriken zu Höchst a/M, von der SCHERINGschen Fabrik in Berlin, von MERCK in Darmstadt und von ENOCH-RUETE in Hamburg, wird seit Jahren (cf. oben) von der staatlichen Prüfungsanstalt geprüft, und der Arzt weiß genau, wieviel Immunitätseinheiten er injiziert, darum sind seit etwa 7—8 Jahren die Behandlungsresultate auch gleichmäßig gute in Deutschland geworden.

Aber auch die Wirkung des Heilserums hat seine Grenzen, wie namentlich die sorgfältigen Tierexperimente von DÖNITZ[15] u. a. ergeben haben. Diese zeigen, dass das Antitoxin auf das im Körper frei zirkulierende Gift gerade so giftneutralisierend wirkt, wie im Reagenzglase; ist das Gift nach Verlauf von 10 Minuten bis zwei Stunden etwa nach den experimentellen Giftinjektionen noch im Zustande lockerer Bindung mit den Zellen, so kann auch dann das Gift durch zunächst einen kleinen Antitoxinüberschuss aus der Bindung noch gelöst und unwirksam gemacht werden; darnach geht im Experiment bei Kaninchen aber das Gift eine so feste Bindung mit den Zellen ein, dass auch die größten Antitoxinmengen nicht mehr in der Lage sind, das Gift aus seiner Verbindung mit den Zellen der Gewebe zu lösen nnd unschädlich zu machen; dann geht die durch das Gift erzeugte Entzündung der Organe (namentlich des Herzens, nervöser Organe u. s. w.) ihren zum Tode führenden Gang unaufhaltsam. Bei der menschlichen Diphtherie liegen nun zum Glück die Verhältnisse so, dass zunächst die mit der Atmungsluft oder den Nahrungsmitteln in den Rachen kommenden Bazillen auf den Mandeln und den benachbarten Schleimhäuten zu wachsen anfangen, zunächst den als Gewebsveränderung dem Blicke sich darbietenden lokalen Prozess veranlassen, und dabei findet erst allmählich, je nach der gifterzeugenden Kraft der Bakterien die Produktion und die Resorption des Giftes statt, so dass am 1. Krankheitstage in der Regel vorwiegend wenig frei in der Säftemasse zirkulierendes Gift, noch weniger locker gebundenes und nur zum geringsten Teil bereits fest und zwar nur an wenig ausgedehnte Zellenkomplexe verankertes Gift im Körper vorhanden ist. Je länger der lokale Prozess besteht, und je stärkere Giftbildner die im konkreten Falle den Krankheitsprozess veranlassenden Bazillen sind, und je mehr bindungsfähig die etwa durch einen andern Krankheitsprozess: Tuberkulose, Masern, Scharlach oder dergleichen geschwächten Körperelemente sind, um so größere Zellkomplexe sind mit dem Gift in durch Antitoxin nicht mehr lösbare Bindungen eingegangen, und so wird uns die allgemein konstatierte Feststellung klar, dass je früher nach dem Krankheitsbeginne mit ausreichenden Seruminjektionen begonnen wird, um so sicherer das Serum wirken, und die Krankheit zur Heilung kommen muss. Denn das Gift erzeugt den allgemeinen Krankheitsprozess und die lokal auf den Schleimhäuten wuchernden Diphtheriebazillen verhalten sich für den Körper wie saprophytische, harmlose Bakterien, wenn das von ihnen erzeugte Gift sofort bei der Resorption durch Antitoxin ungiftig gemacht wird. Da an Ort und Stelle, wo die giftproduzierenden Bakterien sitzen, auch zunächst das meiste Gift ist, so empfiehlt es sich für die Behandlung mit Antitoxinlösungen gurgeln und bei Tracheotomieen und Intubationen verspraytc Serumlösungen inhalieren zu lassen. Da weiter nach Experimenten von RANSOM & KNORR (s. v. BEHRING Stockholmer Vortrag am 12. Dezember 1901 »Die Serumtherapie in der Heilkunde und Heilkunst«, S. 3) das Antitoxin bei subkutaner Injektion und Resorption durch die Lymphgefäße erst nach mehreren Stunden in

die Blutbahn gelangt und im Körper verbreitet wird, so führt man eine um etwa 8 Stunden schnellere Serumwirkung herbei, wenn man das Heilserum, wenn Eile Not thut, unmittelbar in die Blutbahn injiziert, was ohne Schaden erfolgen kann. Und da man selbst bei Behandlung am 1. Tage nie wissen kann, wieviel und wie starkes Gift schon in den Körper aufgenommen ist, so sollte man stets etwas mehr Serum, als gewöhnlich geschieht, injizieren und nach 24 Stunden, wenn nicht offensichtliche Besserung erfolgte, die gleiche oder eine noch höhere Dosis nachschicken und auch dann noch weiterbehandeln mit Serum, selbst wenn der Fall verzweifelt aussieht. So injizierte Verfasser vor einiger Zeit mehr als 10000 Immunitätseinheiten. Aus der Litteratur sind Fälle bekannt, in welchen bis 14000 Einheiten mit Erfolg und ohne Schaden selbst an späteren Tagen injiziert worden sind. Es hat den Anschein, als ob das doch erst allmählich und nur in kleinen Mengen in den Körper gelangende Diphtheriegift beim natürlichen Krankheitsprozesse nicht so schnell fest verankert wird, als wenn man einem Tiere auf einmal eine vielfach tödliche Giftdosis in die Blutbahn injiziert. Es ist bei dem natürlichen Krankheitsprozesse auch daran zu denken, dass bei den natürlichen Heilbestrebungen des Körpers durch die Einwirkung der ersten aufgenommenen Giftmengen im Körper selbst eine Antitoxinproduktion stattfindet, die zunächst weitere kleinere Giftmengen zu paralysieren in der Lage ist. Zunächst also schützt der menschliche Körper sich selber, dann aber hält die Antitoxinproduktion nicht gleichen Schritt mit der Giftbildung, und der Körper erliegt der übermächtigen Vergiftung. Das Zustandekommen der Spontanheilung der Diphtherie kann man sich ja gar nicht anders vorstellen als dadurch, dass das gebildete und im Körper kreisende Gift durch eigene Antitoxinproduktion des Körpers unschädlich gemacht wird. Die Zuführung eines fertigen Antitoxins, die sogenannte passive Immunisierung, hergestellt durch die aktive Arbeit eines durch Diphtheriegift künstlich krank gemachten Körpers (aktive Immunisierung), unterstützt so das natürliche Heilbestreben des Körpers. Dass dem wirklich so ist, beweist ja das Vorhandensein von Antitoxin im Blute der Rekonvaleszenten; ebenso wie wir seit WASSERMANNS[16] u. a. Untersuchungen wissen, dass die natürliche Immunität bei Diphtherie gewisser Menschen darauf zurückzuführen ist, dass diese Menschen vielleicht von einer gar nicht zur Perzeption gekommenen Diphtherieinfektion her dauernd spezifisches Antitoxin in ihrem Körper produzieren, da Antitoxin ja bekanntlich relativ schnell aus dem Körper ausgeschieden wird, oder die Zellen immuner Menschen haben nach der EHRLICHschen Theorie nicht mehr das Gift an die Zellen bindende Rezeptoren.

Was die Mengen und die Anwendungsart des aus den Fabriken bezogenen Antitoxins betrifft, so befolgt man dabei im allgemeinen folgende Methode, obwohl auch mit der Antitoxinbehandlung nicht schematisiert werden, sondern auch das Antitoxin individualisierend angewendet werden sollte.

Die in den Handel kommenden Präparate enthalten in Fläschchen verteilt verschiedene Serummengen mit einem angegebenen Gehalte an Immunisierungseinheiten. Dass der Immunisierungs- und Heileffekt eines Serums dem Gehalte an Immunisierungseinheiten direkt proportional ist, hat MARX[24] in einer ausgezeichneten experimentellen Studie nachgewiesen und damit die Ansicht ROUX'[25], dass der präventive und kurative Effekt der Diphtherieheilsera noch besonders bestimmt werden muss, als nicht

zu Recht bestehend zurückgewiesen. Von der Höchster Fabrik wird Serum abgegeben, das in einem Kubikcentimeter 250 Immunisierungseinheiten enthält, sogenanntes 250faches Serum, daneben noch ein hochwertiges Serum, das die doppelte Menge an I.-E. in einem Kubikcentimeter enthält. So enthalten die Fläschchen Nr. 0, Nr. I, Nr. II, Nr. III je 0,8, 2,4, 4 und 6 ccm 250faches Serum und die Fläschchen Nr. 0D, Nr. IID, Nr. IIID, Nr. IVD und Nr. VID je 1, 2, 3, 4 und 6 ccm 500faches Serum. Man hat auch noch stärkeres Serum hergestellt, wie 1000 oder 1100faches Serum, das in 1 ccm 1000 resp. 1100 I.-E. enthält. Das flüssige Serum ist mit 0,5 % Karbol versetzt und hält sich, dunkel und kühl aufbewahrt sicher über ein Jahr unverändert wirksam und ohne Bakterienwucherung. Noch länger haltbar ist das Serum, wenn es vorsichtig zur vollkommenen Trockne eingedampft wird. Auch solches trocknes Serumpulver wird von den Höchster Farbwerken abgegeben, das in 1 g 5000 I.-E. enthält. Zur Verwendung löst man das Pulver in sterilisiertem lauem Wasser auf und zwar giebt man zu 0,2 g trocknen Pulvers 4 ccm Wasser und erhält dann eine Serumlösung von 250 I.-E. Stärke. Das feste Serum löst sich langsam, ein Konservierungsmittel ist dem Serum nicht zugesetzt; die Lösung hat unter sorgfältigen aseptischen Kautelen zu erfolgen.

Das Ruete-Enochsche Heilserum enthielt früher im Kubikcentimeter 150—200 I.-E.; das Diphtherieantitoxin »Merck« im Kubikcentimeter 250 I.-E.; das Scheringsche in einem Kubikcentimeter 100 oder 200 Antitoxineinheiten. In neuerer Zeit wird auch von diesen Fabriken noch stärkeres Serum abgegeben. Als einfache Heildosis in leichten und unkomplizierten Krankheitsfällen am ersten oder zweiten Tage der Krankheit sollte man nicht weniger als 1000 I.-E. und zwar auf einmal, nicht in verteilten Dosen subkutan einspritzen. Bei vorgeschritteneren Fällen sollte man sofort nicht unter 2000 I.-E. einspritzen, ebenso verfahren in Fällen, wo Symptome seitens des Kehlkopfes vorliegen. Ist nach 24 Stunden noch keine Besserung eingetreten, so sind die Serumeinspritzungen zu wiederholen, da, wie vieltausendfältige Beobachtungen ergaben, durch das Serum an sich ernstlicher Schaden nicht angerichtet wird, sondern nur Nutzen gestiftet werden kann.

Die infolge von Serumeinspritzungen beobachteten Nebenwirkungen, die wir mit zu erwähnen haben, haben mit dem im Serum vorhandenen Antitoxin nichts zu thun, sondern sind auf andere im Serum vorhandene noch unbekannte Stoffe zurückzuführen, da auch ganz gewöhnliches Serum dieselben mehr oder weniger unbequemen, aber unschädlichen Nebenwirkungen bei subkutaner Injektion erzeugt, namentlich bei Individuen, die eine Idiosynkrasie gegen Serum haben, wie andere gegen den Genuss von Erdbeeren, Krebsen, Pfirsichen u. s. w. Je weniger Serum eingespritzt wird, um so weniger sind Nebenwirkungen beobachtet; ob die wissenschaftlich sicher sehr interessante, vielfach versuchte, aber doch absolut sicher noch nicht gelungene (Pröscher[17]) Reindarstellung des Antitoxins hervorragende Bedeutung bei der Behandlung der Diphtherie gewinnen wird, steht dahin. Vielleicht liegen die Resorptionsverhältnisse bei reinem Antitoxin nicht so günstig wie beim Serum. Und wenn man z. B. in einem einzigen Kubikcentimeter Serum 1000 I.-E., die einfache Heildosis injizieren kann, so erscheint die Reindarstellung des Antitoxins für die Krankenbehandlung als ein nicht unabweisbares Bedürfnis. Eine leichte Erwärmung des Serums auf etwa 40° soll übrigens die durch sogenannte Acria im Serum hervorgerufenen Neben-

wirkungen nicht hervortreten lassen. Wie ESCHERICH[18] konstatiert hat, kann man nach der erfolgten subkutanen Einverleibung das Antitoxin nach relativ kurzer Zeit schon im zirkulierenden Blute nachweisen. Das im Blute vorhandene Antitoxin wird relativ rasch durch Urin, Milch u.s.w. ausgeschieden und zwar gelangt relativ um so mehr Antitoxin zur Ausscheidung, in je konzentrierterer Lösung es im Blute vorhanden ist. Bei der Immunisierung haben wir diese Verhältnisse noch kurz zu erwähnen.

Bei der Krankenbehandlung injiziert man das Serum mit einer sorgfältig sterilisierten und reinen Spritze nach Erhebung einer Falte wie bei einer Morphiuminjektion unter die Haut am Oberschenkel, an den Seitenteilen des Bauches, der Brust oder des Rückens, nach antiseptischer Reinigung der Haut an der Injektionsstelle. Die kleine Einstichstelle verschließt man mit Jodoformkollodium. Die durch die Serumeinspritzung in der Unterhaut gesetzte kleine Tumeszenz massiert man nicht, denn in kurzer Zeit wird das Serum von den Lymphgefäßen aufgesaugt. Schmerzen verursacht die subkutane Injektion außer bei dem Einstich nicht.

Was nun die Einwirkung des Heilserums auf den erkrankten Körper betrifft, so kann es nicht die Aufgabe dieses Lehrbuches sein, in eine sorgfältige klinische Analyse der beobachteten Symptome einzutreten, die in musterhafter Art und Weise z. B. von KOSSEL, BAGINSKY (l. c.) u. a. beschrieben worden sind. Interessenten seien auf diese Werke verwiesen. Deshalb hier nur kurz einige Bemerkungen. Von zahlreichen Beobachtern wird übereinstimmend angegeben, dass das Heilserum bei frühzeitiger und richtiger Anwendung die früher so gefürchtete Krankheit so verändert, dass sie in ihrer früheren ganzen Schwere und Bedeutung nicht wiederzuerkennen ist. In welcher Weise die Sterblichkeit durch die Serumbehandlung verringert wird, dafür sollen am Schluss noch einige statistische Mitteilungen angeführt werden. Je früher die Behandlung einsetzt, um so günstiger sind die Erfolge.

Zunächst bessert die Seruminjektion das Allgemeinbefinden ganz außerordentlich. Mit der oft recht schnell im Körper vor sich gehenden Bindung und Beseitigung des die Vergiftung erzeugenden Diphtherietoxins durch das Antitoxin weicht die schwere Depression und Prostration; vor kurzem noch schwerkranke Kinder machen nach der Antitoxinverabfolgung den Eindruck ganz munterer Kinder, die zu essen und zu spielen verlangen, während man bei einem Blick in den Hals durch den noch bestehenden Lokalprozess geradezu erschreckt wird. Die hohe Temperatur pflegt rasch herabzugehen und der Puls kehrt zur Norm zurück, namentlich wenn man die richtige, der im Körper wirkenden Giftmenge entsprechende Antitoxinmenge verabfolgt hat, und der Herzmuskel durch das Gift noch nicht intensiver beeinträchtigt ist.

Ganz besonders wichtig ist, dass bei frühzeitiger Serumanwendung die Diphtherie ihren progredienten Charakter verliert, d. h. dass aus leichten Anfangserkrankungen nicht mehr schwerere werden, oder Sepsis sich hinzugesellt. Der lokale Prozess im Hals kommt zum Stillstand in der überwiegend größten Zahl der Fälle, seltener breitet sich in den ersten 24 Stunden nach der Seruminjektion der lokale Prozess noch aus, um erst dann stillzustehen und zurückzugehen. Die nekrotisierten diphtheritischen Plaques grenzen sich ab und schmelzen ein, oder lösen sich meist in 3—7 Tagen ab, meist nicht unter Geschwürsbildung. Die Schleimhaut kehrt zur Norm zurück, die Anschwellung der Drüsen lässt nach; wo die Nasenschleimhaut befallen war, wird die Nase frei. —

vichtig ist, dass durch rechtzeitige Serumbehandlung einem ı begriffenen Larynxkrup meist vorgebeugt wird; dadurch die Zahl der notwendig werdenden Tracheotomieen und verringert, als auch wird die Prognose dieser Operationen eichlich bessere wie früher, da auch im Larynx der Prozess, er schon zur Stenose geführt hat, zum Stillstande und zur kommt; ja schwerere stenotische Erscheinungen gehen ohne ırück.

reren Herzläsionen sind unter der Serumbehandlung außerel seltener geworden, und leichtere Herzanomalieen kommen Heilung. Auch die schweren toxischen Nierenentzündungen :h das Serum günstig beeinflusst und gehen zurück, eine Beeinflussung der Nieren durch das Serum kann in keiner , wie das früher öfters hervorgehoben wurde, behauptet

Lähmungen bei der Serumbehandlung nicht fehlen, nament-ıei den erst später in die Behandlung eintretenden Fällen, der die Einwirkung des Diphtheriegiftes auf die nervösen nt, nicht wundernehmen, aber die schweren, zum Tode ähmungen, werden jetzt viel viel seltener beobachtet wie früher, r eine wirksame Serumbehandlung einsetzt, um so seltener hmungen. Alle Symptome der Diphtherie treten unter dem ss in außerordentlich gemilderterer und ungefährlicherer Form ıeinung, es gilt dies auch für die so gefürchteten Misch- deren Gefährlichkeit herabgesetzt ist, wenn das Diphthe-ionsunfähig gemacht worden ist. Auch diphtherische Affek-Auge, Mittelohr, an der Vulva heilen durch lokale und all-wendung des Antitoxins überraschend schnell.

e Serumeinspritzungen Nebenwirkungen haben können ft haben, ist schon hervorgehoben, wie auch schon bemerkt iese nicht dem Antitoxin, sondern dem Serum an sich zur en sind. Aber alle vorurteilslosen Beobachter geben zu, dass sie ıstliche Schädigungen durch das Serum in keinem Falle gehabt; ein nach einer Injektion von Heilserum beobachteter Todesfall re Ursachen zurückzuführen gewesen, als auf das Serum. Die ıngen bestehen in dem Auftreten von urticaria-, masern-, nlichen Exanthemen, die meist erst einige Tage nach der Serum-ıäufig zuerst an der Einspritzungsstelle auftreten, dann nach ı an anderen Teilen des Körpers sich einstellen, aber meist ll auch wieder verschwinden. — Sehr viel seltener treten ıerzen oder Gelenkschwellungen an einem oder an mehreren ıuf; in einem Falle sollen alle Extremitätengelenke befallen ein. Gelenkaffektionen und Exantheme treten gelegentlich iphtherie auf, wo nicht Serum verwendet wurde. Auch die ktionen sind ungefährlich und gehen meist rasch zurück. ıer auch alles, was an Nebenwirkungen dem Serum etwa n wäre und sollte im Vergleich zu dem ungeheuren Nutzen, rum sonst stiftet, gar nicht so urgiert werden, um bei ängst-rn und Aerzten vor der Anwendung des Diphtherieheilserums te Vorstellungen zu erregen, die Menschenleben kosten können. se Art und Weise wirkt das Serum beim kranken Menschen vie in der ganzen Welt bestätigt wird, die Sterblichkeit an herabgesetzt. Wenn auch zugegeben werden kann, dass an

manchen Orten seit Anfang der neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts die Diphtherieepidemieen vielleicht milder aufgetreten sind, als zu anderen Zeiten, so bleibt doch die außerordentliche Beeinflussung des einzelnen Krankheitsfalles durch das Serum als ein spezifisches Heilmittel über allen Zweifel erhaben, und wird ja tatsächlich auch selbst von den Nörglern, wenn sie vor einem schweren Krankheitsfalle stehen, das Serum angewendet. Zur Illustration der früheren Sterblichkeit sei aus dem trefflichen Lehrbuche BAGINSKYS (l. c.) folgende Tabelle angeführt.

Vor der Serumbehandlung starben von 100 Kindern im Kaiserin-Friedrich-Krankenhause

im Alter von		bei der Anwendung des Serums starben
0— 2 Jahren	60,2 %	25,88 %
2— 4 »	51,2 »	17,2 »
4— 6 »	38,0 »	17,24 »
6— 8 »	28,9 »	11,39 »
8—10 »	28,8 »	5,17 »
12—14 »	18,5 »	

Die Herabsetzung der Sterblichkeit in allen Altersstufen ist um so sicherer, je früher die Kinder in die Behandlung kommen; ja, wie oben ausgeführt ist, kann ja die wirksamste Zeit der Serumbehandlung nur die erste Krankheitszeit sein.

Nach BAGINSKY (l. c.) sinkt die Sterblichkeit der am ersten Krankheitstage behandelten auf 2,7% bis 1,07 bis 0%, das heißt doch, dass bei Behandlung am ersten Krankheitstage und bei richtiger Dosierung des Serums alle Kinder gerettet werden, während früher bei der allersorgfältigsten Behandlung gleich vom ersten Krankheitstage an die Sterblichkeit sich auf 28,8% bezifferte. Ganz besonders deutlich zeigt den Zusammenhang der Sterblichkeit mit dem Termin des Einsetzens der Serumbehandlung nach Krankheitstagen KOSSELS*) wichtige Tabelle:

Krankheitstag	Behandelt	Geheilt	Gestorben	Heilung in %
I.	7	7	0	100
II.	71	69	2	97
III.	30	26	4	87
IV.	39	30	9	77
V.	25	15	10	60
VI.	17	9	8	47
VII.—XIV.	41	21	20	51
Unbekannt	3	2	1	—
	233	179	54	77

*) Citiert nach DIEUDONNÉ[20], Schutzimpfung u. Serumtherapie, 1900.

Und so sei denn aus DIEUDONNÉS (l. c.) trefflichem Werk noch eine Tabelle hier übernommen:

Autor	Zahl der behandelten Fälle	Sterblichkeit in % am							Nach dem 6. Tage	Unbekannt
			1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag		
Welch	1498	14,2	2,3	8,1	13,5	19,0	29,3	34,1	33,7	17,6
Hilbert	2428	18,3	2,2	7,6	17,1	23,8	33,9	34,1	38,2	—
Sammelforschung der American Paediatric Society	5794	12,3	4,9	7,4	8,8	20,7	35,3	—	—	—
Sammelforschung im Oesterreich. Sanitätswes.	1103	12,6	8,0	6,6	9,8	25,5	28,8	30,7	21,0	31,8
Sammelforschung des Kais. Gesundheitsamtes	9581	15,5	6,6	8.3	12,9	17,0	23,2	—	26,9	—

Wie schon in den ersten Jahren der Serumbehandlung die Sterblichkeit in den Krankenhäusern Berlins zurückging und in ganz Berlin die Todesfälle an Diphtherie abnahmen, zeigt nachstehende Tabelle KOSSELS (l. c. 1898):

Aufnahme und Sterblichkeit an Diphtherie in den Krankenhäusern Berlins				Anmeldungen von Todesfällen an Diphtherie in Berlin		
Jahr	Aufnahme	davon starben	%	Jahr	Anmeldungen	Todesfälle
1885	1928	789	41			
1886	1738	609	35	1886	6968	1662
1887	1636	598	36	1887	5438	1392
1888	1446	523	36	1888	4190	1195
1889	1623	573	35	1889	4220	1210
1890	1792	695	33	1890	4586	1601
1891	1764	623	35	1891	3504	1106
1892	2074	837	40	1892	3683	1342
1893	2450	951	38	1893	4315	1637
1894	2890	801	28	1894	5220	1416
1895	3061	484	16	1895	6106	987
1896	2183	285	13	1896	4345	559
1897	1974	263	13	1897	3723	546

Die Tabelle lehrt, wie mit allgemeiner Einführung der Serumbehandlung die Sterblichkeit in ganz Berlin an Diphtherie geringer wurde, als früher in den Krankenhäusern allein.

Auch in der Gesamtzahl der deutschen Städte über 15000 Einwohner erfolgte eine außerordentlich starke Abnahme der Diphtherie-

sterblichkeit, worüber die folgende Tabelle nach KOSSEL (l. c.) klare Auskunft giebt:

Todesfälle an Diphtherie in deutschen Städten über 15000 Einwohner.

Jahr	Absolute Zahl der Todesfälle an Diphtherie	Auf 100000 Einwohner starben an Diphtherie	
1886	12211	124	Durchschnitt 106
1887	10970	107	
1888	10142	95	
1889	11919	108	
1890	11915	105	
1891	10484	84	
1892	12365	97	
1893	16557	130	
1894	13790	101	
1895	7511	53	Durchschnitt 44
1896	5262	43	
1897	5208	35	

Die durchschnittliche Sterblichkeit an Diphtherie auf 100000 Einwohner sinkt von 106 auf 44! nach Einführung der Serumbehandlung*).

SIEGERTS[21] große Statistik über 42000 Fälle operierter wie nicht operierter Diphtheriefälle, namentlich aber auch über etwa 37000 Einzelbeobachtungen nur operierter Larynxstenosen, also nur schwerster Erkrankungen hat folgende Resultate ergeben:

Von 17673 operierten Fällen in der Vorserumperiode starben 10701 = 60,55%; dagegen von 13524 mit Serum behandelten Fällen nur 4828 = 35,70%. Sämtliche operierte und nicht operierte Diphtheriefälle in den Jahren 1890—1893, die in Kliniken behandelt wurden, zeigten eine Mortalität von 37,4%, während in der Zeit von 1894—1898 nur 16,4% starben; aus weiteren Statistiken SIEGERTS (l. c.) ergiebt sich, dass auch die Zahl der Operationen an sich in der Serumzeit ganz außerordentlich abgenommen hat. Mit Recht sagt SIEGERT (l. c.): »Geradezu der Fahrlässigkeit und der bewussten Schädigung des ihm anvertrauten Kranken macht sich der Arzt schuldig, der angesichts solcher Tatsachen die Anwendung des Serums bei Diphtherie unterlässt«.

Als Immunisierungsmittel bei Menschen, die einer Diphtherieinfektion ausgesetzt sind, wird das Serum bei weitem nicht in dem Umfange angewendet wie als Heilmittel, obwohl schon nach der ersten Arbeit von BEHRING & WERNICKE (1892) seine immunisierende Kraft dargelegt war. Dass die passive Immunisierung der Menschen gegen Diphtherie, wie es v. BEHRING vorschlägt, die sicherste Prophylaxe gegen die Krankheit ist, unterliegt keinem Zweifel, es genügt eine Dosis von 200 bis 250 I.-E. vollkommen zum Schutze. Es besteht bei dieser Immunisierung nur die Schwierigkeit, dass nach 10—20 Tagen etwa die obige injizierte Antitoxinmenge aus dem Blute verschwunden ist, und Individuen,

*) Es sei hier auch auf VILLARETS in der Deutschen med. Woch. 1898, die Abnahme der Sterblichkeit an Diphtherie in den deutschen Städten mit 10000 Einwohnern und mehr betreffende treffliche Statistik hingewiesen. VILLARET beweist dadurch den außerordentlichen Abfall der Diphtheriemortalität in dem Serumjahre 1895 gegenüber den drei Vorjahren 1892, 1893 und 1894 der Vorserumperiode.

e dauernd vor Diphtherie geschützt werden sollen, in etwa zweiwöchigen vischenräumen neuen Injektionen zu unterziehen wären, was praktische hwierigkeiten mit sich bringt. Sonst ist die Immunisierung ohne sentliche Nachteile möglich. Größere Immunisierungsversuche sind i Auftreten schwerer Diphtherieepidemieen, namentlich in Schulen, t bestem Erfolge zur Durchführung gelangt und sollten viel mehr anwendet werden, da der von Diphtherie genesene Patient noch wochenıg nach eingetretener Genesung virulente Diphtheriebazillen im Munde herbergt (LÖFFLER l. c.). In Kinderkrankenhäusern sind Verschleppngen von Ansteckungen gar nichts Seltenes; und wer je den Jammer n Eltern mit angesehen hat, die eventuell eines harmlosen Leidens gen ihr Kind dem Krankenhaus übergeben haben und es erleben issen, dass das Kind an einer Krankenhausinfektion an Diphtherie krankt und zu Grunde geht, der wird es für richtig halten, dass alle eine Kinderklinik aufgenommenen kleinen Patienten in etwa dreiöchigen Intervallen prophylaktischen Seruminjektionen unterzogen rden. LÖHR und SLAWYK[23] berichten von solchen gelungenen Immusierungen aus der Kinderstation der Charité in Berlin; namentlich wird Amerika die Immunisierung mehr geübt als bei uns. Es ist durchs ratsam, in Familien, in denen ein Diphtheriefall auftritt, alle Mitieder der Familie zu immunisieren.

Die Hoffnungen und Erwartungen, die der Entdecker des Ditherieheilserums und die Welt an seine Wirkungen geknüpft haben, ss die Sterblichkeit an Diphtherie auf einige Prozente allmählich ückgehen würde, haben sich je länger, je mehr verwirklicht und rden ganz erreicht werden, wenn bei jedem Falle von Diphtherie hzeitig in ausreichender Menge genügend wirksames Serum verabgt wird, und auch die spezifische Immunisierung mit Diphtherietitoxin immer mehr in die Praxis bei diphtheriebedrohten Individuen geführt werden wird. Das Wort BEHRINGS (l. c.), mit welchem der ße Forscher seinen berühmten Vortrag auf der 67. Naturforscherveramlung in Lübeck 1895 schloss: »Ich habe keine Sorge, dass nals der Gedanke, welcher der antitoxischen Serumtherapie Grunde liegt, aus der Medizin verschwinden könnte« ist herrlichster Weise zum Segen der Menschheit erfüllt und lebensvolle l lebenbringende Wahrheit geworden. Die Diphtherie hat thatsächı ihren früheren Schrecken verloren.

Literatur.

[1] v. BEHRING, Ztschr. f. Hyg. Bd. 9, 1890; Bd. 12, 1892; Blutserumtherapie I. I. Leipzig, 1892; Geschichte der Diphtherie 1893; gesammelte Abhandl. zur aetiolog. erapie von ansteckenden Krankheiten, Leipzig 1893; Infektion u. Desinfektion ipzig 1894; Antitoxisch-therapeutische Probleme, Fortschritte der Medicin, 1898; gemeine Therapie der Infektionskrankheiten, aus dem Lehrbuche der allgemeinen erapie von Eulenburg & Samuel, Wien, 1899. — [2] BEHRING, BOER & KOSSEL, utsche med. Woch., 1894. — [3] EHRLICH, KOSSEL & WASSERMANN, ebd., 1894, . 21. — [4] ARONSON, Berliner Klinik, 1893. — [5] ROUX, MARTIN & CHAILLOU, n. Past., 1894. — [6] H. KOSSEL, Berlin bei S. Karger, 1895; Centralbl. f. Bakt., . 19; Berl. klin. Woch., 1898; Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 15. — [7] HEUBNER, nische Studien über Diphtherie, Leipzig, 1895. — [8] BAGINSKI, Serumtherapie bei phtherie, 1895 (vortreffliches Werk); Diphtherie aus Nothnagels Specielle Pathogie u. Therapie, Wien, 1898. — [9] SOLTMANN, Ueber die Erfolge mit Diphtherieilserum, Leipzig, 1895. — [10] KÖRTE, Berl. klin. Woch., 1895, Nr. 50. — [11] MONTI, ch. f. Kinderheilkunde, Bd. 21. — [12] GANGHOFNER, Serumbehandl. der Diphtherie, na, 1897. — [13] Sammelforschung, DIEUDONNÉ, Arbeiten aus dem Kaiserl. sundheitsamte, 1895, 1897. — [14] v. BEHRING, Deutsche med. Woch., Nr. 38, 1895.

— [15] DÖNITZ, Archives internat. de pharmacodynamie, t. 5, fasc. 5 et 6, 1899. — [16] WASSERMANN, Charité-Annalen, 22. Jahrg. — [17] PRÖSCHER, Münch. med. Woch., 1902, Nr. 28. — [18] ESCHERICH, Diphtherie, Croup u. Serumtherapie. Wien, 1895. — [20] DIEUDONNÉ, Schutzimpfung u. Serumtherapie, 1900, ein Werk, das aufs beste den Arzt in die Lehre der Immunität einführt. — [21] F. SIEGERT, Jahrb. f. Kinderheilkunde, Bd. 52. — [22] v. BEHRING, Diphtherie, Bibliothek von Coler, 1901. — [23] SLAWYK, Deutsche med. Woch., 1898. — [24] MARX, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1901. Es sei hier zugleich auf den Artikel in MARX' schönem Buche, Die experimentelle Diagnostik, Serumtherapie u. Prophylaxe der Infektionskrankheiten verwiesen. Bibliothek v. Coler, Bd. 2, Berlin, 1902. — [25] ROUX, 10. international. Congress für Hyg. u. Demographie, August 1900 zu Paris. Congressbericht, S. 5.

XXVI.

Choleraimmunität.

Von

Stabsarzt Dr. H. Hetsch

in Berlin.

Geschichtliches.

Die Thatsache, dass Menschen, welche Cholera überstanden haben, gegenüber späteren Infektionen immun sind, war schon vor der Entdeckung des Choleravibrio bekannt. Während jedoch bis zu diesem Zeitpunkt wie über das Wesen der Choleraerkrankung überhaupt, so auch über die Choleraimmunität die widersprechendsten Anschauungen Platz gegriffen hatten, konnten erst mit der Entdeckung des Choleraerregers durch ROBERT KOCH die Fragen nach dem Wesen und der Bedeutung der Choleraimmunität auf der Basis der ätiologischen Forschung experimentell in Angriff genommen werden.

Der erste Forscher, welcher sich experimentell mit Immunisierungsversuchen gegen Cholera beschäftigte, war ein spanischer Arzt FERRAN[12—14], der als Schüler PASTEURS die von diesem bei Versuchen mit Hühnercholera und anderen Infektionskrankheiten gewonnenen Erfahrungen auch auf die Choleraimmunisierung übertragen zu können glaubte. Er behandelte Meerschweinchen mit Bouillonkulturen, welche aus Choleradejekten gewonnen waren, und beobachtete, dass diejenigen Tiere, welche diese Behandlung überstanden, gegen weitere Infektionen mit tödlichen Dosen geschützt waren. Diese Tierversuche FERRANS sind allerdings, wie spätere Untersuchungen zeigten, wenig einwandsfrei gewesen. Trotzdem stellte dieser Forscher in ziemlich großem Umfange Immunisierungsversuche mit Cholerakulturen an Menschen an. Wenn somit FERRAN auch das unbestreitbare Verdienst bleibt, als erster auf die Immunisierungsmöglichkeit bei Cholera hingewiesen zu haben, so verloren seine Arbeiten doch bedeutend an Wert dadurch, dass er mit unreinen Kulturen arbeitete und sich über das Wesen der von ihm beobachteten auffallenden Thatsachen keine näheren Aufklärungen zu verschaffen bemüht war.

Das Studium der zur Immunisierung gegen Cholera führenden Vorgänge war anfangs innig verknüpft mit demjenigen der Giftbildung des Choleravibrio. Als KOCH in präziser Weise das Bild der Choleraerkrankung als eine Vergiftung durch die von den Choleravibrionen gebildeten Toxine hingestellt hatte, nahm das Studium der Frage nach der Natur des Choleragiftes die Forscher lange Zeit in Anspruch. R. PFEIFFER[64] gelang es zuerst nachzuweisen, dass das Choleragift ein Bestandteil der Bakterienleiber, also ein Endotoxin ist und sich leicht

durch vorsichtige Abtötung von Agarkulturmasse erhalten lässt. BRIEGER & WASSERMANN[6] zeigten dann, dass es mit Hilfe derartiger abgetöteter Kulturen gelingt, Tiere gegen lebende virulente Vibrionen zu immunisieren.

Von HUEPPE[36] und mit ihm von KLEIN[45, 46] und SOBERNHEIM[87] wurde die Spezifität des Choleragiftes und somit auch der Choleraimmunität bestritten. Die Versuche dieser Autoren erregten ein großes Interesse weit über die Frage der Choleragiftwirkung hinaus und schienen anfangs der eben erst durch die klassischen Untersuchungen R. KOCHS fest begründeten Lehre von der Spezifizität der Krankheitsstoffe und ihrer Wirkungen einen schweren Stoß zu versetzen. Allein von seiten R. PFEIFFERS[70] und seiner Mitarbeiter ISSAEFF & KOLLE[40], sowie durch VOGES[95, 96] wurden jene Behauptungen widerlegt und auf den Unterschied hingewiesen, welcher in diesen Versuchen zwischen der (durch lokale oder allgemeine Leukocytose bedingten) vorübergehenden »Resistenz« und der echten »Immunität« zu beobachten sei. PFEIFFER & WASSERMANN[78], welche die Immunisierungsvorgänge an aktiv immunisierten Meerschweinchen studierten, brachten dann Licht in diese bisher dunklen Fragen und zeigten, dass im Serum von Tieren, die aktiv mit abgetöteten oder lebenden Cholerakulturen vorbehandelt wurden, Stoffe auftreten, welche von den bis dahin im Serum bekannten durchaus verschieden sind. R. PFEIFFERS Verdienst ist es dann, unumstößlich festgestellt zu haben, dass die Choleraimmunität nicht durch die Bildung antitoxischer Stoffe bedingt wird, sondern durch spezifische bakteriolytische Substanzen, welche die Choleravibrionen im Tierkörper aufzulösen imstande sind. R. PFEIFFER[66] demonstrierte auch zuerst die Verwendbarkeit der Cholerabakteriolysine zur Differentialdiagnose der Cholerabakterien von den choleraähnlichen Vibrionen sowie auch zur retrospektiven Diagnose der Cholera selbst.

GRUBER & DURHAM[27] fanden, dass neben den Bakteriolysinen im Blutserum choleraimmunisierter Tiere auch noch andere spezifische Stoffe auftreten: die Choleraagglutinine. Diese letzteren erwiesen sich dann auf Grund der neuesten im Institut für Infektionskrankheiten ausgeführten Untersuchungen[52] als das sicherste Mittel zur raschen Erkennung der Choleravibrionen.

Was die Schutzimpfung an Menschen anbetrifft, so rühren auch hier die ersten Versuche von FERRAN[12] her, doch gelten auch hierfür die oben erwähnten Bedenken. Nach ihm sind weitere Experimente angestellt worden von GAMALEÏA[19, 21], KLEMPERER[47, 48], JAWEIN[37] und TAMAMCHEFF[92]; von entscheidender Bedeutung sind sie nicht. In größerem Maßstabe wurde zuerst von HAFFKINE[32] eine aktive Schutzimpfung ins Werk gesetzt, worauf unten näher eingegangen werden soll. In exakter Weise wissenschaftlich begründet wurde die HAFFKINEsche Methode erst später durch KOLLE[49], der das Blut der Geimpften vor und nach der Behandlung auf seine baktericiden Eigenschaften im Tierversuch in der von PFEIFFER angegebenen Weise genau austitrierte und auch bewies, dass durch eine einzige Reaktion, ausgelöst durch Injektion abgetöteter Kulturmasse, derselbe, ja unter Umständen sogar ein noch höherer Effekt erreicht werden kann.

Die von verschiedenen Seiten (RANSOM[80], METSCHNIKOFF, ROUX & TAURELLI-SALIMBENI[60]) unternommenen Versuche, die Serumtherapie für die Gewinnung eines Heilmittels gegen die Cholera heranzuziehen, sind bis jetzt gescheitert.

Aktive Immunität.

Methoden der aktiven Immunisierung.

1. Immunisierung mit lebenden virulenten Kulturen.

Es lag nach den bereits erwähnten Resultaten FERRANS, die dieser ei Behandlung von Meerschweinchen und Menschen mit aus Cholera-ejekten gewonnenen Bouillonkulturen erzielte, zunächst nahe, zur Immuni-ierung gegen Cholera lebende Cholerabakterien zu benutzen, indem man it einer unterhalb der Dosis letalis minima liegenden Kulturmenge eine rkrankung der Versuchstiere hervorrief, von welcher sich dieselben llmählich wieder erholten. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um ine Giftwirkung im Tierkörper; denn wenn die Versuchstiere der In-ektion mit derartigen Mengen von Choleravibrionen nicht erliegen, so üssen die einverleibten Bakterien, die in dem Organismus entweder eine oder höchstens eine geringe Vermehrung erfahren haben, zu Grunde egangen sein, wobei die intracellulären Giftstoffe frei werden.

FERRAN konnte, wie gesagt, aus seinen Beobachtungen nicht die ichtigen Schlüsse ziehen, ganz abgesehen davon, dass er zweifelsohne nit unreinem Kulturmaterial arbeitete. Auch wurden von ihm die quanti-ativen Verhältnisse nicht berücksichtigt, wie es bei allen Immunisierungs-ersuchen absolut notwendig ist.

Genauere Aufschlüsse darüber, was in der Peritonealhöhle des Meer-chweinchens nach der Einverleibung lebender Choleravibrionen vor ich geht, verdanken wir den Untersuchungen von PFEIFFER & WASSER-ANN[78]. Diese klärten die früher in Beziehung auf diese Effekte herrschen-len Widersprüche der verschiedenen Autoren, indem sie darlegten, dass lie Wirkung in hohem Grade je nach der injizierten Dosis verschieden ei. Sie unterscheiden vier Stadien:

I. Minimale Mengen der Cholerakultur erzeugen eine in wenigen Stunden ablaufende fieberhafte Steigerung der Temperatur, ohne sicht-liche Störung des Allgemeinbefindens.

II. Etwas höhere Dosen bewirken nach einem kurzen fieberhaften Intervall ein starkes Absinken der Körperwärme und deutlich ausge-sprochene Symptome der Choleravergiftung: Muskelschwäche, fibrilläre Muskelzuckungen und allgemeine Prostration. Diese Vergiftungserschei-nungen bilden sich dann gewöhnlich ziemlich rasch zurück und nach etwa 24 Stunden sind die Meerschweinchen vollständig wiederhergestellt.

III. Steigert man die Quantität der injizierten Kultursubstanz vor-sichtig, bis die Dosis letalis minima erreicht wird, so sterben die Ver-suchstiere mit allen Erscheinungen der Choleraintoxikation und man findet dann, auch wenn die Sektion sofort post mortem gemacht wird, das Peritoneum entweder völlig steril, oder es lassen sich in demselben ver-einzelte Choleravibrionen, die dann meist in Eiterzellen eingeschlossen sind, nachweisen.

IV. Injiziert man endlich größere Mengen der lebenden Cholera-bakterien, dann wimmelt das Peritonealexsudat von Vibrionen. In diesen Fällen ist eben die Anfangsdosis so groß gewesen, dass die im Tier-körper vorhandenen antibakteriellen Agentien nicht mehr ausreichten. Dabei verändert sich das Aussehen des peritonealen Exsudates in typischer Weise. Bei Tieren, die im Stadium III erlegen sind, sieht man regel-mäßig auf der Leber eitrig fibrinöse Auflagerungen, Eiterflocken be-decken die Oberfläche des Mesenteriums und der Därme, das freie Exsudat

enthält zahlreiche Leukocyten. Diese eitrigen Beimengungen pflegen im Stadium IV zu fehlen. Das Exsudat, welches in der Menge von mehreren Kubikcentimetern die Bauchhöhle erfüllt, ist im letzten Fall fast klar, enthält rote Blutkörperchen in geringer Anzahl, aber nur ganz vereinzelte polynkuleäre Zellen und enorme Mengen lebhaft sich bewegender Vibrionen.

Es geht aus diesen Feststellungen hervor, dass zur Erzielung einer immunisierenden Wirkung die Dosierung des Impfstoffes so bemessen werden muss, dass das zweite der soeben skizzierten Stadien bei den Versuchstieren erreicht wird.

Lebende vollvirulente Cholerakulturen wurden dann später, namentiich nachdem PFEIFFER die Methoden einer genauen Dosierung der von ihm besonders empfohlenen Agarkulturmasse kennen gelehrt hatte, von diesem Autor und vielen anderen mit bestem Erfolge zur Immunisierung von Tieren verwandt, und zwar sowohl bei subkutaner und intraperitonealer, als auch bei intravenöser Einverleibung. Sie haben sich geradezu als unentbehrlich erwiesen, wenn es darauf ankommt, den Grad der Immunität hochzutreiben.

2. Immunisierung mit lebenden abgeschwächten Kulturen.

GAMALEÏA[19] war der erste, der zur Immunisierung gegen Cholera abgeschwächte Kulturen verwandte, die durch häufige Uebertragungen auf künstlichen Nährböden an Virulenz verloren hatten. In der Folge mehrten sich dann bald die diesbezüglichen Versuche.

HAFFKINE[30, 31] benutzte als Vaccins Kulturen, die er dadurch abschwächte, dass er sie bei 39° C in einer stark oxygenierten Atmosphäre hielt.

JAWEIN[37] stellte Impfstoffe von verschiedener Virulenz nach der HAFFKINEschen Methode her, indem er den Luftzutritt zu den Agarkulturen regulierte und die immunisierende Wirkung der verschieden bereiteten Präparate durch das Tierexperiment bestimmte.

HAFFKINE erreichte auch Abschwächungen von Cholera-Agarkulturmasse durch Zusatz von 0,5 % Karbolsäure, doch handelte es sich hier, wie TAMAMCHEFF[92] bei Wiederholung dieser Versuche feststellte, um Abtötung der Vibrionen. HAFFKINE gab ferner an, dass er die Virulenz der zur Immunisierung des Menschen bestimmten Cholerakulturen durch Meerschweinchen-Passage abgeschwächt habe.

Für die Schutzimpfung des Menschen werden abgeschwächte Kulturen nicht zu empfehlen sein, weil, wie der Tierversuch zeigt, die immunisierende Wirkung derselben geringer ist, als diejenige der virulenten, und weil ferner derselbe Effekt, der sich mit lebenden Kulturen erzielen lässt, auch durch abgetötete erreicht werden kann.

Den Versuchen mit abgeschwächten Kulturen wohnt eine praktische Bedeutung nicht inne, denn sowohl beim Menschen wie beim Tier ist die subkutane Einverleibung selbst vollvirulenter Choleravibrionen, wie sie zu Immunisierungszwecken stattfindet, ungefährlich. Im Unterhautzellgewebe gehen die eingeführten Choleravibrionen auch bei nicht vorbehandelten Menschen rasch zu Grunde, ohne dass sie in den Körper eindringen.

3. Immunisierung mit abgetöteten Kulturen.

Auch abgetötete Kulturen wurden zuerst von GAMALEÏA[19] zu Versuchen über Immunisierung gegen Cholera herangezogen. Er benutzte außer

geschwächten lebenden Kulturen auch solche, die bei 120° abgetötet ren, und fand bei seinen Versuchen an Meerschweinchen, dass diese rbehandlungsmethoden völlig unschädlich seien und Immunität ergten gegen Dosen des Choleravibrio, denen Kontrolltiere sicher erlagen. IEGER, KITASATO & WASSERMANN[5] immunisierten Meerschweinchen en die intraperitoneale Infektion mit Hilfe von Cholerakulturen, lche sie auf einem Extrakt von Thymusdrüsen, dem Pepton und Bouillon esetzt war, gezüchtet und danach 15 Minuten lang auf 65° erhitzt ten. Sie erklärten die immunisierende Wirkung dieses Verfahrens angs dadurch, dass gewisse Organsäfte, denen sie im Organismus die ıktion der Zerstörung im Blute kreisender toxischer Substanzen zurieben, den Cholerakulturen ihre giftigen Eigenschaften entzögen, die nunisierenden Fähigkeiten dagegen beließen. Doch auf Grund weiterer suche von BRIEGER & WASSERMANN[6] musste diese Deutung der Verhsergebnisse fallen gelassen werden; es zeigte sich nämlich, dass auch vöhnliche Cholera-Bouillonkulturen, 15 Minuten lang auf 65° erhitzt, selbe immunisierende Wirkung besaßen. FEDOROFF[11] verfolgte ein ıliches Prinzip wie BRIEGER, KITASATO & WASSERMANN und erhielt en noch besser wirksamen Impfstoff, indem er den Niederschlag von efähr 7 Tage lang bei 35° gehaltenen Kulturen in Thymusbouillon nmelte, 15 Minuten lang auf 65° erwärmte und den sich nunmehr lenden Bodensatz in Glycerin aufnahm. Die so erhaltene Mischung ielt sich gegen 2 Monate unverändert wirksam und rief bei Kaninchen l Meerschweinchen bei subkutaner, intravenöser und intraperitonealer ektion außer geringer Temperaturerhöhung keinerlei Schädigungen vor.

Die nächsten Jahre, in welchen das Auftreten der Cholera in Europa artigen Arbeiten ein erhöhtes wissenschaftliches Interesse und auch e besondere praktische Wichtigkeit verlieh, brachten dann eine große zahl von Mitteilungen über erfolgreiche Immunisierungsversuche. ßer durch erhöhte Temperaturen (BRIEGER & WASSERMANN, KLEMıER) abgetöteten Kulturen wurden solche, die mit Desinfizientien verzt waren, als Impfstoffe benutzt. Chloroform und Karbolsäure erwiesen h zu diesem Zwecke als geeignet (PFEIFFER[64], WASSERMANN[98], HAFFıE[32], JAWEIN[37], TAMAMCHEFF[92]). Auch die keimfreien Filtrate älterer uillonkulturen, die VINCENZI[93, 94] und SOBERNHEIM[86] als Impfstoffe verndten, sind wohl hierher zu zählen und ebenso KLEBS'[41] »Anticholerin«, ie durch Alkoholfällung in besonderer Weise aus Cholerakulturen betete immunisierende Substanz.

Bei allen diesen Versuchen handelt es sich in erster Linie darum, m zu immunisierenden Organismus die in den Bakterienleibern entltenen Endotoxine zuzuführen. Die späteren Untersuchungen von PFEIFFER über den Mechanismus der Immunität und die dabei im ute auftretenden Substanzen haben es verständlich gemacht, warum r Erzielung einer Immunität die Einverleibung der Bakterienleiber so twendig ist.

An dieser Stelle muss auch noch einiger Versuche gedacht werden, denen die Erzielung einer aktiven Immunität auf andere Weise erreicht rden sein soll.

SAWTSCHENKO & SABOLOTNY[84a] wollen an sich selbst und andern enschen eine Immunität erzielt haben durch Verschlucken größerer Menn abgetöteter Kulturen. Sie wollen später auch die Einverleibung

virulenten Materials per os ohne krankmachende Wirkung vertragen haben und ihr Blutserum schützte Meerschweinchen gegen tödliche Dosen. Die Infektionsversuche von v. PETTENKOFER und EMMERICH, die ebenfalls hierher gehören, sind bekannt. Auch KLEMPERER[47, 48] stellte Experimente ähnlicher Art an.

Bei der Beurteilung der von diesen Autoren mitgeteilten Ergebnisse ist größte Skepsis am Platze. ihre Serumprüfungen namentlich sind keineswegs eindeutig.

Größeres Interesse bieten die Untersuchungen HAHNS[35], dem es gelang. Tieren durch Vorbehandlung mit den plasmatischen Zellsäften, die er durch Zerreiben und Auspressen der Vibrionenleiber gewann, eine langdauernde Immunität zu verleihen. Das Blutserum seiner Immuntiere hatte sowohl starke bactericide Eigenschaften im PFEIFFERschen Versuch, als auch agglutinierende Fähigkeiten im Reagenzglase.

Allgemeines über Choleraimmunisierungs-Versuche.

Für Immunisierungs-Experimente kommen als Versuchstiere in Betracht: Pferde, Esel, Ziegen, Kaninchen, Meerschweinchen, Zieselmäuse und Hunde.

Meerschweinchen eignen sich sowohl zur aktiven Immunisierung, als auch zur Wertbestimmung der Immunsera durch Prüfung auf Bakteriolysine. Auch Kaninchen lassen sich mit gutem Erfolge zu Immunisierungs-Experimenten heranziehen (KLEMPERER, PAWLOWSKY & BUCHSTAB, HAFFKINE). Sie dienen in erster Linie zur Herstellung baktericider (subkutane Injektion der Bakterien) und agglutinierender (intravenöse Vorbehandlung) Sera, weil das normale Blutserum dieser Tiere im Verhältnis zu demjenigen der anderen gebräuchlichen Tierarten am wenigsten agglutinierende und baktericide Wirkung hat und infolgedessen die bei allen Arbeiten mit Immunseris unerlässlichen Kontrollversuche mit normalem Serum derselben Tierart hier am eindeutigsten ausfallen. Weniger ist dies der Fall bei Verwendung von Pferden, Eseln und Ziegen, doch sind diese Tiere andererseits, wenn es sich um Herstellung großer Mengen von Immunserum handelt, unentbehrlich und eignen sich auch besonders, wenn eine längerdauernde Vorbehandlung zur Gewinnung besonders hochwertiger Sera nötig ist.

Nicht bei allen Tierarten lässt sich also eine gleichhohe aktive Immunität erreichen. Aber auch innerhalb derselben Species sind nicht alle Tiere zur Gewinnung hochwertiger Cholerasera gleich geeignet. Der Allgemeinzustand, die Empfänglichkeit und Reaktionsfähigkeit spielen hier eine große Rolle.

An Hunden stellten GAMALEÏA[20], PAWLOWSKY & BUCHSTAB[62, 63], sowie FEDOROFF[11] Immunisierungsversuche an, an Ziegen KLEMPERER[48], KETSCHER[43], PFEIFFER[67] u. a., an Pferden METSCHNIKOFF, ROUX & TAURELLI-SALIMBENI[60], KOLLE[51], an einem Kalbe ILKEWITSCH[38]. SABOLOTNY[72] hält die Zieselmaus (Spermophilus guttatus) für ein zu diesen Untersuchungen besonders geeignetes Versuchstier. Die Mitteilungen derjenigen Forscher, welche über Immunisierungen von Mäusen und Tauben berichten, haben weniger Bedeutung, weil diese Tierarten für Cholera allzuwenig empfänglich sind, als dass man aus ihrem Verhalten bindende Schlüsse ziehen könnte.

Was die Wahl des Kulturmaterials anbelangt, mit welchem die zu immunisierenden Tiere behandelt werden, so bestehen hier keine nennens-

werten Unterschiede für die einzelnen Nährmedien, in welchen die zu injizierenden Vibrionen wachsen. Früher wurde größtenteils mit Bouillonkulturen gearbeitet, während man in neuerer Zeit meist Aufschwemmungen von Agarkulturen anwendet, seitdem R. PFEIFFER darauf hinwies, dass es im wesentlichen auf die Bakterienleiber ankommt und dass auch die Dosierung des Impfstoffes bei Benutzung von Agarkulturen eine weit genauere ist.

Die Höhe des Immunitätsgrades hängt vor allem von der Dosis des Impfstoffes ab und kann durch wiederholte Behandlung desselben Tieres mit immer größeren Dosen allmählich gesteigert werden. Es tritt bei solchen Tieren, denen mehrfach immer größere Mengen Kulturmaterial einverleibt werden, eine Giftgewöhnung ein, so dass sie später bei Injektion derartiger Dosen, die unbehandelte Tiere durch ihren Gehalt an Endotoxinen mit absoluter Sicherheit töten würden, nur mit einem heftigen Chok und erheblicher Temperatursteigerung reagieren. Aber schließlich wird auch hier ein Grenzpunkt erreicht, über den hinaus sich die Antikörperbildung nicht steigern lässt. Die Wirksamkeit des Serums der Tiere steigt dann nicht mehr, auch nicht nach Zuführung größerer Dosen.

Verfolgen wir nun beispielsweise das Verhalten einer Ziege während des Immunisierungsprozesses.

Normales Ziegenserum hat Choleravibrionen gegenüber nur geringe bakteriolytische Wirkung. Höchstens in einer Menge von 0,02—0,05 g ist es imstande eine Normalöse (= 2mg) 18stündiger Choleraagarkulturmasse in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens aufzulösen. Erhält das Tier als erste Injektion $^1/_2$ Kultur abgetöteter Agarkultur subkutan, so hat sein 1 Woche später entnommenes Blutserum etwa einen bakteriolytischen Titer von 0,01. Wenn es dann weiterhin jedesmal nach 7 Tagen 1, 2, 4, 6, 8 Kulturen abgetöteter Choleravibrionen ebenfalls subkutan erhält, so ist dann der baktericide Wert derart gestiegen, dass nunmehr schon 0,001 g Meerschweinchen gegen 2 mg virulenter Kultur schützt.

Wird nunmehr zu intravenösen Injektionen lebender Cholerakulturen übergegangen, die auch wieder in Zwischenräumen von je 1 Woche in steigenden Dosen ($^1/_2$ Kultur, 1, 2, 4, 6 u. s. w. Kulturen) einverleibt werden, so lässt sich der baktericide Wert des Serums noch derart erhöhen, dass man schließlich zu einem Titer von 0,0001 g gelangt.

Passive Choleraimmunität.

Immunität gegen Cholera lässt sich auch passiv erzeugen, dadurch, dass man das Blutserum von Menschen, die Cholera überstanden haben, oder von aktiv immunisierten Tieren auf gesunde Menschen oder Tiere überträgt. Beim Menschen ist bis jetzt diese Art der Immunisierung für praktische Zwecke nicht angewendet worden, doch dürfte sie zur Erzielung einer sofortigen, wenn auch bald vorübergehenden Immunität unter Umständen von Nutzen sein. Was die Prüfung der Schutzwirkung von Seris, die zur passiven Immunisierung dienen sollen, anbelangt, so sind wir auf den Tierversuch angewiesen.

Der erste, welcher die Methode der passiven Immunisierung an Meerschweinchen ausführte, war LAZARUS[53, 54]. Er benutzte zu diesem Zweck Blutserum von choleragenesenen Menschen und fand, dass dieses

bereits in einer Menge von 0,0001 ccm Meerschweinchen einen sichern Schutz gegen eine am nächsten Tage erfolgende intraperitoneale Infektion verlieh, dass jedoch selbst ungeheure Dosen nicht mehr rettend wirken können, wenn das Serum nach der Infektion angewandt wird, sobald bereits deutliche Krankheitserscheinungen eingetreten sind.

Nähere Aufschlüsse über die Schutzwirkung des Blutes von Cholerarekonvaleszenten brachten dann die Untersuchungen von PFEIFFER & WASSERMANN[78], METSCHNIKOFF[58], ISSAEFF[39], KLEMPERER[47, 48] und von SOBERNHEIM[88]. WASSERMANN[98] stellte fest, dass Blutserum eines Cholerarekonvaleszenten, 2 Tage nach dem Anfall entnommen, keinerlei immunisierende Wirkung hatte. 4 Wochen später dem Körper entnommen, schützte jedoch $^{1}/_{10}$ mg ein 300 g schweres Meerschweinchen und nach weiteren 3 Wochen hatte sich die Wirksamkeit noch um das Zehnfache gesteigert. Die schützende Wirkung trat sofort nach der Injektion des Serums ein. Die Prüfung des Urins auf solche schutzverleihende Eigenschaften fiel negativ aus.

METSCHNIKOFF[56] stellte diese Eigenschaft des Blutes choleragеheilter Menschen zwar nicht in Abrede, kam jedoch auf Grund zahlreicher Versuche mit dem Blute gesunder Personen, welche nie an Cholera gelitten hatten, sowie mit Blut von Cholerarekonvaleszenten zu dem Schlusse, dass dies eine außergewöhnliche Eigenschaft sei, die nur sehr selten im Laufe oder nach Ablauf der Cholera des Menschen beobachtet wird und infolgedessen nur die Bedeutung eines zufälligen Phänomens haben könne.

Diesen Anschauungen trat ISSAEFF[39] gegenüber, der unter R. PFEIFFERS Leitung umfassende Untersuchungen über diese Frage anstellte und auch die Sera aktiv immunisierter Tiere auf ihren Immunisierungswert prüfte. Danach bedingt intraperitoneale oder subkutane Injektion vom Blutserum normaler Menschen bei Meerschweinchen gegenüber intraperitonealer Cholerainfektion nur eine schwache und vorübergehende Resistenz, während das Blut von Cholerarekonvaleszenten und ebenso dasjenige sorgfältig gegen Cholera immunisierter Meerschweinchen spezifische, sehr stark ausgesprochene immunisierende und in gewissem Grade auch heilende Eigenschaften besitzt. Aus ISSAEFFS Untersuchungen ging weiter hervor, dass METSCHNIKOFF gewisse Kautelen bei seinen Arbeiten außer acht gelassen und zugleich eine Methodik benutzt hatte, bei der er die spezifischen und nichtspezifischen Wirkungen des Serums nicht erkennen und trennen konnte. Vor allem bezieht sich dies auf die 24 Stunden nach der Seruminjektion erfolgende Infektion.

Mit Serum von Tieren, welche auf die eine oder die andere Weise gegen Cholera aktiv immunisiert waren, stellten ferner PFEIFFER[65–69], VINCENZI[93, 94], PAWLOWSKY & BUCHSTAB[62, 63], FEDOROFF[11] u. a. Immunisierungsversuche an. PAWLOWSKY & BUCHSTAB empfahlen als besonders für die passive Immunisierung geeignet das Serum von Hunden, sogar mit der Lymphsackflüssigkeit des Frosches wollen sie gute Erfolge erzielt haben.

Der Immunisierungswert eines Serums geht bis zu einem gewissen Grade parallel mit der Höhe des aktiv erreichten Immunitätsgrades des Tieres, welches das Immunserum liefert. Die höchsten Werte erreichte PFEIFFER[577] bei Ziegen, die er durch systematische Vorbehandlung mit Bakterienleibern so hoch immunisiert hatte, dass schon 0,0001 g genügte, um Meerschweinchen Schutz gegen intraperitoneale Infektion mit dem Zehnfachen der tödlichen Minimaldosis zu verleihen.

Aus den Untersuchungen R. PFEIFFERS geht hervor, dass der Immunisierungswert eines Choleraserums auf dem Gehalt an spezifischen Bakteriolysinen beruht. Die Wertbestimmung der Schutzkraft fällt deshalb zusammen mit der Bestimmung des Gehaltes an Bakteriolysinen und wird am sichersten durch genaue Austitrierung im PFEIFFERschen Versuch ermittelt (s. Kapitel »Wertbestimmung«).

Diesem antiinfektiösen Serum wohnen heilende Wirkungen gegenüber der Choleravergiftung nicht inne. Das lässt sich im Tierversuch zeigen, wo auch die intracellulären Choleragiftstoffe zur Wirkung gelangen. Das Choleraserum enthält, wie PFEIFFER zeigte, keine Antitoxine gegenüber diesen Endotoxinen.

Von verschiedenen Seiten ist allerdings auch über antitoxische Fähigkeiten hochwertiger Choleraimmunsera berichtet worden. Außer früheren Autoren, die hier übergangen werden können, glaubte RANSOM[80] ein lösliches Choleragift hergestellt und durch Immunisierung von Tieren mit diesen in alten Kulturen enthaltenen löslichen Toxinen ein Cholera-antitoxin erzielt zu haben, welches gegen mehrfach tödliche Dosen solchen Giftes Schutz verleiht. Auf dieses Präparat wurden von BEHRING & RANSOM große Hoffnungen gesetzt. Allein R. PFEIFFER[67] wies nach, dass diese Versuche mit Giftdosen angestellt wurden, die höchstens 2—3 mal größer waren, als die Dosis letalis minima, und dass die hier beobachteten antitoxischen Wirkungen noch in den Bereich derjenigen Effekte fallen, die auch durch normales Serum ausgelöst werden. Auch hatte das BEHRING-RANSOMsche Serum keinen Einfluss auf die Vergiftung der Tiere mit den Endotoxinen des Choleravibrio, den wahren Choleragiften. Es war vielmehr im Vergleich zu dem bekannten baktericiden Choleraserum sehr arm an spezifisch bakteriolytischen Stoffen und enthielt auch Agglutinine nur in äußerst geringer Menge.

Ferner haben METSCHNIKOFF, ROUX & TAURELLI-SALIMBENI[60] angegeben, dass es ihnen gelungen sei, mit Hilfe eines nach bestimmten Vorschriften bereiteten »Choleragiftes«, das von den intracellulären, an die Bakterienzelle gebundenen Giftstoffen verschieden sei und als Sekretionsprodukt der Vibrionen in die keimfreien Filtrate übergehe, Meerschweinchen, Kaninchen, Ziegen und Pferde giftfest gemacht zu haben, so dass ihr Blut nachher antitoxische Fähigkeiten besaß. Dieses antitoxische Serum sollte nicht nur gegen eine Vergiftung mit keimfreien Filtraten schützen, sondern auch bei intraperitonealer Infektion mit vollvirulenten Kulturen Heilwirkungen entfalten.

Eine Bestätigung durch Nachprüfungen haben die Angaben der genannten Forscher bisher nicht erfahren. Die von ihnen erhaltenen Resultate können aus den oben angeführten Gründen und nach den heutigen Anschauungen über das Choleragift und das Wesen des menschlichen Choleraanfalls einer strengen Kritik nicht standhalten.

Die bei passiver Immunisierung gegen Cholera schutzverleihenden Stoffe finden sich zwar bei den aktiv immunisierten Tieren in konzentriertester Form im Blute, sie sind indessen auch in anderen Körpersäften und Sekreten nachgewiesen worden.

GAMALEÏA stellte fest, das sich auch mit den wässrigen Extrakten von Muskeln immunisierter Tiere Schutzwirkungen hervorbringen ließen. Besonderes Interesse hat der Uebergang der immunisierenden Substanzen in die Milch, der gleichfalls von GAMALEÏA und weiterhin von KLEMPERER[48], KETSCHER[43] und von POPOFF[79] konstatiert wurde. KLEMPERER fand die Milch einer Ziege, welche durch intraperitoneale Injektion

abgetöteter Cholerakultur immunisiert war, bei Meerschweinchen noch in einer Dosis von 0,05 ccm wirksam, während mit normaler Milch behandelte Kontrolltiere die Unwirksamkeit der letzteren ergaben. POPOFF konnte durch die Milch einer mehrfach subkutan und intraperitoneal vorbehandelten Kuh Meerschweinchen und Hunde passiv immunisieren.

Das Wesen der passiven Choleraimmunität wird im nächsten Kapitel erklärt werden, ebenso wird die Verwertbarkeit der im Choleraimmunserum auftretenden spezifischen Stoffe zu diagnostischen Zwecken später gesondert behandelt werden.

Im Gegensatz zur aktiven Choleraimmunität erzeugt die passive Immunisierung selbst bei Uebertragung großer Mengen eines hochwertigen Choleraserums einen Zustand von rasch vorübergehendem Charakter.

Wir haben also gesehen, dass es unschwer gelingt die verschiedensten Tiere gegen experimentelle Cholerainfektion zu immunisieren und dass es weniger auf die Virulenz (ob lebend vollvirulent, abgeschwächt oder abgetötet) und auch auf die Art der Einverleibung der Vibrionen (ob subkutan, intraperitoneal oder intravenös) ankommt, als vielmehr auf die richtige Dosierung des Impfstoffes. Fragen wir uns nun, was im Körper des auf diese Weise vorbehandelten Tieres vor sich geht.

Wesen der Choleraimmunität.

Nach R. KOCHS grundlegenden Untersuchungen, die in den verschiedensten Epidemieen von allen Forschern bestätigt wurden, ist der schwere Choleraanfall des Menschen mit seinen prägnanten Symptomen aufzufassen als eine Intoxikation durch die spezifischen Giftstoffe des Choleravibrio, welche im Blutkreislauf zirkulieren. Der Ort, wo im Körper diese Toxine gebildet werden, ist hierbei gleichgiltig, denn die Erscheinungen, welche ein intraperitoneal mit Choleravibrionen infiziertes Tier bietet, sind nach PFEIFFERS Untersuchungen im wesentlichen dieselben, die nach Einverleibung der Bakterien per os bei empfänglichen Tieren auftreten und die dem Krankheitsprozess des Menschen analog sind.

Die Frage nach der Natur des Choleragiftes ist bereits an anderer Stelle dieses Handbuches (Bd. III, S. 51—53) behandelt worden und es ist hier nicht der Ort auf die einzelnen Hypothesen einzugehen, die im Laufe der Zeit auf den Ergebnissen mühsamer Experimentalstudien aufgebaut wurden. Als feststehend ist heute zu betrachten, dass die Giftstoffe, durch welche das schwere Krankheitsbild der Cholera hervorgerufen wird, auf das engste mit dem Protoplasma des Choleravibrio verbunden und in der Bakterienzelle selbst enthalten sind. Der erste, welcher diesen Gedanken aussprach, war CANTANI[8], genauere und beweisende Untersuchungen hierüber haben wir aber erst den eingehenden Studien R. PFEIFFERS zu verdanken, die später von zahlreichen Forschern bestätigt wurden. PFEIFFER[61] bewies, dass in Cholerakulturen nach Einwirkung bakterientötender Mittel, wie Chloroform, Alkohol, Thymol, und nach Erhitzen derselben auf 60° oder 100° resistente Giftstoffe enthalten sind, und dass man durch Injektion derartiger abgetöteter Choleravibrionen bei Tieren dieselben Vergiftungserscheinungen hervorrufen kann, wie mit lebenden. Er zeigte ferner, dass keimfreie Filtrate von

frischen Cholerabouillonkulturen selbst in verhältnismäßig hohen Dosen für Tiere unschädlich sind und dass die Giftwirkungen durch keimfreie Filtrate erst dann auftreten, wenn mehrere Wochen alte Bouillonkulturen verwandt werden, in denen schon eine große Anzahl Vibrionen abgestorben und ausgelaugt war. Die primären Giftstoffe des Choleravibrio sind also Endotoxine, die in den gewöhnlichen Kulturmedien fast unlöslich sind und erst im Körper des Versuchstieres nach dem Zugrundegehen der injizierten Bakterien frei werden und durch Lähmung der Zentren für Zirkulation und Temperaturregulierung ihre giftigen Wirkungen entfalten.

Gegenüber diesen heute allgemein anerkannten Ergebnissen wurde aber von anderen Forschern, namentlich von GRUBER & WIENER[28], der Standpunkt vertreten, dass die Leibessubstanz der Cholerabakterien völlig ungiftig sei, vielmehr die Choleraerkrankung auf reiner Infektion beruhe und dadurch zustande komme, dass die Choleravibrionen lösliche Giftstoffe sezernierten. Aber trotz zahlreicher Versuche ist der Nachweis eines außerhalb der Bakterienzelle existierenden Choleragiftes in einwandfreier Weise bisher nicht gelungen und die Choleraimmunität ist nicht im Sinne jener Forscher als »Giftfestigkeit« aufzufassen, d. h. also als ein Zustand, in welchem der Organismus durch antitoxische Funktionen die von den Krankheitserregern sezernierten Giftstoffe zu zerstören imstande ist.

Diese Behauptung ist durch verschiedene Experimente bewiesen worden. Wenn man Meerschweinchen nach R. KOCHS Vorgang den Magensaft durch Sodalösung neutralisiert und ihre Darmperistaltik durch Opium hemmt, so gelingt es bekanntlich, dieselben auch durch Verfütterung größerer Mengen von Choleravibrionen zu töten. Es hat sich nun herausgestellt, worauf zuerst durch GIBIER & VAN ERMENGEM[22] hingewiesen wurde, dass immunisierte Tiere gegen diese Art der Infektion sich nicht schützen lassen. Wenn in dem Blute der Immuntiere nun antitoxische Stoffe kreisen würden, so müssten diese doch imstande sein die entstehenden und zur Resorption gelangenden Giftstoffe zu paralysieren und das Tier zu retten. Aber auch hochimmune Tiere, die bei intraperitonealer Infektion große Kulturmengen vertragen, können einer stomachalen Infektion erliegen. Diese Thatsache beweist das Fehlen antitoxischer Schutzstoffe im Blute des Immuntieres und lässt sich nur so erklären, dass die eingeführten Vibrionen in dem Magendarmkanal den in den Körpersäften enthaltenen Schutzstoffen entzogen sind und sich dort so weit vermehren können, dass die in ihren Leibern enthaltene Giftmenge zu einem tödlichen Ausgange führt. Genau so liegen die Verhältnisse bei der natürlichen Infektionsweise junger, noch saugender Kaninchen, Hunde und Katzen, bei denen man einen dem menschlichen Choleraprozess völlig gleichenden Zustand hervorrufen kann (ISSAEFF & KOLLE[40], METSCHNIKOFF[57], SCHOFFER[85], WIENER[100], KARLIŃSKI[42]). Auch hier giebt es keinen Schutz, weder durch aktive Immunisierung, noch durch Seruminjektion.

Des weiteren gelingt es auch Meerschweinchen, welche durch sorgfältige Vorbehandlung gegen Infektion mit lebenden Vibrionen hohe Immunität erlangt haben, durch Impfung mit abgetöteten Kulturen fast genau in der gleichen Weise zu töten, wie normale Tiere (PFEIFFER & WASSERMANN[78]). Hier versagt selbst das wirksamste bactericide Serum gegenüber den eingeführten Giften. Mit einer Giftfestigkeit lässt sich auch diese Erfahrung nicht vereinbaren, wohl aber wird

dieselbe erklärlich, wenn man die PFEIFFERsche Anschauung über die Choleraimmunität acceptiert.

Nach PFEIFFER handelt es sich hier um einen Zustand, welcher den immunisierten Organismus befähigt, die eingedrungenen Choleravibrionen schnell abzutöten, bevor sie sich so vermehren konnten, dass das in ihren Leibern enthaltene Gift zur Tötung des infizierten Individuums genügte. Choleraimmunität ist also eine »Infektionsfestigkeit«.

Durch welche Stoffe wird nun diese Fähigkeit des Körpers bedingt?

Wir hatten oben gesehen, welche Vorgänge sich im Peritonealsack des normalen Meerschweinchens bei Infektion mit lebenden Choleravibrionen abspielen und müssen uns nun mit der Frage beschäftigen, was geschieht, wenn wir in analoger Weise ein choleraimmunes Tier infizieren. R. PFEIFFER[65] beobachtete, als er ein aktiv immunisiertes Meerschweinchen mit virulenten Choleravibrionen infiziert hatte und nun diesem Tier mit Glaskapillaren etwa alle 5 Minuten Peritonealexsudat entnahm und im hängenden Tropfen untersuchte, dass die Vibrionen, welche sich in den Kontrolltieren lebhaft bewegen und bis zu deren Tode vermehren, im Körper des Immuntieres in überraschend kurzer Zeit zu Grunde gehen. »Sie büßen fast momentan ihre Beweglichkeit ein, sie fangen an aufzuquellen, dann verwandeln sie sich in kleine mikrokokkenähnliche Kügelchen, die dann ihrerseits blasser und blasser werdend sich schließlich in der freien Bauchhöhlenflüssigkeit ohne Rest auflösen.«

Dasselbe lässt sich verfolgen, wenn man das Peritonealexsudat eines Tieres, dem man durch Injektion von Immunserum eine passive Immunität verliehen hat, nach intraperitonealer Infektion mikroskopisch beobachtet. Während also ein normales Tier sich nur in den beiden ersten der oben skizzierten vier Stadien der eindringenden Choleravibrionen zu erwehren vermochte, ist das Immuntier imstande, auch große sonst unbedingt tödliche Kulturdosen aufzulösen, bevor durch Vermehrung der Bakterien eine allzu große Giftmenge erzeugt werden konnte.

Diese Fähigkeit verdankt der immunisierte Organismus nach PFEIFFERS klassischen Studien also spezifisch baktericiden Stoffen, welche im Blute des Immuntieres gelöst und auch dadurch jederzeit nachweisbar sind, dass man durch Uebertragung derartigen Blutes bezw. Blutserums auch anderen Tieren spezifischen Choleraschutz verleihen kann. Auch diese passive Immunität ist durch das Auftreten baktericider Stoffe bedingt, wie sich durch den PFEIFFERschen Versuch zeigen lässt.

Ueber die nähere Wirkungsweise der bakteriolytischen Schutzstoffe gingen die Ansichten der Autoren weit auseinander:

R. PFEIFFERS Theorie ist folgende: Der Prozess der Vibrionenauflösung lässt sich in der oben beschriebenen typischen Weise nur im Tierkörper nachweisen, während im Reagenzglase bei Mischung von lebender Kultur und Choleraserum nur in starken Konzentrationen baktericide Wirkungen des letzteren zu beobachten sind. Beispielsweise konnte festgestellt werden, dass ein hochwertiges Cholera-Ziegenimmunserum in einer Verdünnung von 1 : 15000, d. h. also in einer Dosis von $^1/_{15}$ mg im Meerschweinchenperitoneum 2 mg Kulturmasse völlig zur Auflösung brachte, während in vitro selbst 10 mg desselben Serums die gleiche Menge von Vibrionen nicht aufzulösen vermochten.

Dem tierischen Körper kommt also bei der spezifischen Bakteriolyse eine entscheidende Rolle zu. Auch der folgende Versuch PFEIFFERS[66] beweist dies: Wenn man ein Choleraimmunserum im Reagenzglase mit

lebenden Vibrionen zusammenbringt und 24 Stunden bei Brutschranktemperatur stehen lässt, so haben sich die Vibrionen in demselben reichlich vermehrt. Trotzdem doch nun die bakterienfeindlichen Kräfte des Serums durch die Vibrionen völlig erschöpft sein müssten, erweist sich dasselbe noch fähig im Tierkörper die gleiche Menge Cholerakultur in Granula zu verwandeln, wie frisches Immunserum. Ferner lässt sich zeigen, dass durch Erhitzen auf 60° die in vitro nachweisbaren entwicklungshemmenden Fähigkeiten des Choleraserums zerstört werden, dass aber die im Tierversuch festzustellende spezifisch bakteriolytische Eigenschaft dadurch nicht im mindesten beeinträchtigt wird.

Zur Erklärung dieser eigenartigen Thatsache nimmt PFEIFFER an, dass die durch den Immunisierungsprozess entstehenden äußerst labilen Antikörper im Organismus in einer resistenten Form aufgespeichert werden, ähnlich wie im Körper der sehr labile Traubenzucker nicht als solcher, sondern in der weniger angreifbaren Form des Glykogens aufgespeichert und erst im Bedarfsfalle wieder zurückverwandelt wird. Die Antikörper, die an sich also nicht baktericid wirken, sind im Körper des Immuntieres in einer inaktiven Form enthalten und werden erst dann, wenn sie als Schutzmittel in Aktion treten müssen, mit Hilfe der Zellen aktiviert, d. h. in die wirksame Modifikation, welche die eindringenden Vibrionen zerstören kann, umgewandelt.

Wie EHRLICHS Untersuchungen später zeigten, bedarf es zum Zustandekommen des Prozesses der Vibrionenauflösung zweier Faktoren, nämlich der Wirkung des Immunkörpers und derjenigen des Komplementes. Weder der erstere, noch das letztere sind für sich allein imstande bakteriolytisch zu wirken, erst durch das Zusammenwirken beider wird der Auflösungsprozess ermöglicht. Das geht namentlich aus Versuchen hervor, bei denen auch außerhalb des Tierkörpers im Reagenzglase eine Bakteriolyse erfolgt oder ausbleibt, je nachdem Komplement vorhanden ist oder fehlt.

Der Nachweis baktericider Wirkungen im Reagenzglase geschieht derart, dass man mit verschiedenen, abgestuften Mengen des zu prüfenden Serums gleiche Mengen Kulturaufschwemmung und gleiche Mengen frischen normalen Serums gleichmäßig vermischt und den Inhalt der Röhrchen nach mehrstündigem Verweilen im Brutschrank zu Agarplatten ausgießt. Durch Zählung bezw. Schätzung der zur Entwicklung gelangenden Kolonieen lässt sich dann feststellen, ob und wie weit das verwendete Immunserum die eingebrachten Bakterien zu zerstören vermochte. Kontrollversuche müssen hier nicht nur über die Menge und Entwicklungsfähigkeit der in den einzelnen Röhrchen vorhanden gewesenen Bakterien Aufschluss geben, sondern auch beweisen, dass in denjenigen Röhrchen, die ohne Zusatz von komplementierendem normalem Serum blieben, keinerlei Baktericidie erfolgte. (Näheres über derartige »baktericide Reagenzglasversuche« s. bei M. NEISSER in EHRLICHS »Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung« [Berlin, A. Hirschwald, 1904] S. 493 ff.).

Die EHRLICHschen Auffassungen stehen demnach völlig im Einklang mit PFEIFFERS Beobachtungen und bilden zugleich eine ungezwungene Erklärung dieser komplexen Vorgänge.

Zur Erhärtung seiner Hypothese führt PFEIFFER das Gelingen folgenden Versuches an: Wenn in der Bauchhöhle eines Meerschweinchens nach Injektion von Choleraserum und Choleravibrionen der typische Prozess der Bakteriolyse in der gewöhnlichen Weise vor sich gegangen

ist, so kann man durch Beobachtung auf dem heizbaren Objekttisch feststellen, dass in einem Tröpfchen des entnommenen, nur noch Granula enthaltenden Peritonealexsudates eingesäte Choleravibrionen sich ebenso verhalten wie in einem Tropfen Bouillon, dass sie also in ihrer Entwicklung nicht im mindesten beeinträchtigt werden. Trotzdem ist dasselbe Tier imstande eine neue Oese eingeführter Choleravibrionen prompt zur Auflösung zu bringen. Der Autor schließt aus diesem Ergebnis, dass das Exsudat noch spezifische inaktive Antikörper im Ueberschuss enthielt, welche der Tierkörper aber erst nach dem Auftreten neuer Vibrionen durch Ueberführung in die aktive Form ausnutzt.

Dieser Pfeifferschen Theorie gegenüber, die heute wohl allgemein als die befriedigendste anerkannt wird, seien zunächst die Anschauungen anderer Autoren über das Zustandekommen der Choleraimmunität auseinandergesetzt.

Metschnikoff[59] schreibt den Leukocyten für die Vernichtung der Cholerabakterien im Körper des immunen Tieres die entscheidende Rolle zu. Er ist der Ansicht, das die im Peritonealexsudat zu beobachtende Umwandlung der Vibrionen nur eine vorbereitende Maßregel des Körpers sei und dass dieselbe durch Substanzen zustande komme, welche dem Protoplasma der polynukleären, mononukleären und eosinophilen Leukocyten entstammten. Diese Substanzen würden auf den Reiz der injizierten Vibrionen im Peritonealexsudat frei durch »Phagolyse«, d. h. durch Zerfall jener Leukocyten, welche stets in reichlicher Menge in der Peritoneallymphe zu finden seien und welche dann die Umwandlung der Vibrionen in Granula herbeiführten. Nach dieser extracellulären Schädigung würden dann die Leukocyten die definitive Beseitigung der eingedrungenen Bakterien vollenden. Metschnikoff wies, um seine Hypothese zu stützen, besonders darauf hin, dass auch außerhalb des Tierkörpers in mit geringen Mengen Choleraserums vermischter Peritoneallymphe unbehandelter Meerschweinchen sich nach Einimpfung von Choleravibrionen das Pfeiffersche Phänomen verfolgen lasse und zwar selbst bei Anwendung von Lymphe, die schon einige Tage vorher entnommen und doch sicher frei von lebenden Leukocyten ist. Hier könne die Zerstörung der Vibrionen nur durch die Zerfallsprodukte der wirklich vorhanden gewesenen Leukocyten erklärt werden.

Bordet[3, 4] steht auf ungefähr dem gleichen Standpunkte wie Metschnikoff. Er nimmt das Vorhandensein zweier verschiedener Substanzen im Choleraserum an, einer »präventiven« hitzebeständigen, spezifischen und einer »baktericiden«, sehr labilen und nicht spezifischen Substanz, welch letztere auch im Serum normaler Tiere zu finden sei. Durch die Vereinigung dieser beiden Substanzen kämen die starken spezifisch baktericiden Wirkungen zustande, die auch im Reagenzglas nachweisbar seien. So erklärt Bordet die experimentell erwiesene Thatsache, dass auch außerhalb des Tierkörpers Choleraserum allein Choleravibrionen aufzulösen vermag, solange es ganz frisch ist. Es enthält dann eben noch beide Substanzen in wirksamer Form. Wenn das Serum aber schon alt ist oder wenn es erhitzt wurde, so ist die »baktericide« Substanz zerstört und es tritt keine Bakteriolyse ein, bevor solche wieder in Form geringer Mengen frischen normalen Serums zugeführt wird. Wenn in diesem Falle wieder erhitztes normales Serum zugesetzt wird, so bleibt auch dann die Reaktion aus, weil

urch den Erhitzungsprozess eben die sehr labile baktericide Substanz rstört wird.

Die präventive Substanz lockt nach BORDETS Theorie bei der intraritonealen Injektion in hohem Grade Leukocyten an und ermöglicht mit ein Zusammenwirken mit der in diesen normalerweise vorhandenen ktericiden Substanz. Es resultiert dann also die starke spezifische akteriolyse, die im allgemeinen an den Zellleib der Leukocyten genüpft ist, aber, wenn letztere durch irgendwelche Schädlichkeiten durch Phagolyse« zerfallen, auch extracellulär unter dem Bilde des sonannten PFEIFFERschen Phänomens vor sich geht. Dass diese tracellulären Prozesse nur eine Vorstufe des schließlich doch durch hagocytose erfolgenden Auflösungsprozesses sind, wie die METSCHIKOFFsche Hypothese annimmt, glaubt BORDET dadurch bewiesen, ass in allen den Fällen, in welchen eine wirkliche Leukocytose berirkt wird, die Granulabildung unterbleibt und die Vibrionen sogleich urch die Leukocyten aufgenommen und vernichtet werden.

PFEIFFER[68] widerlegte diese Angabe ebenso wie die von METSCHNIOFF und später auch von dessen Schüler MESNIL[55] mitgeteilte Beobchtung, dass bei subkutaner Injektion die eingeführten Vibrionen lediglich durch Phagocytose zu Grunde gehen sollen. Im Unterhautzellewebe kann eben wegen des Mangels der zur Erzeugung der aktiv aktericiden Stoffe notwendigen zelligen Elemente die Bakteriolyse nicht n der typischen Weise verlaufen.

Zu einer noch anderen Hypothese kam auf Grund seiner Versuche RUBER[24, 25], der zwar ebenso wie BORDET das Zustandekommen der Vibrionenauflösung durch die Zusammenwirkung zweier verschiedener ubstanzen erklärte, einer labilen, auch im normalen Serum enthaltenen, nd einer resistenten, die nur dem spezifischen Immunserum eigentümch sei, aber über die Natur des letzteren andere Anschauungen ertrat, wie der genannte Forscher. GRUBER hatte zusammen mit DURAM[27] bei genauerem Studium der Wirkung von Immunseris im Reagenzlase beobachtet, dass Choleravibrionen in Choleraserum sehr bald ihre Beweglichkeit einbüßen, aufquellen und, nachdem sie miteinander verlebt und zu größeren unbeweglichen Haufen zusammengeballt sind, zu Boden sinken, so dass die anfangs diffus getrübte Flüssigkeit über ihnen völlig klar wird. In normalem Serum trat diese Erscheinung nicht uf. GRUBER schrieb diese Wirkung den spezifischen Schutzstoffen zu und nannte dieselben wegen ihrer verklebenden Fähigkeit »Glabrifizine« oder »Agglutinine«. Er behauptete, dass typische Vibrionenauflösung durch ein Immunserum nur dann zustande kommt, wenn das letztere im Reagenzglase, und zwar auch in sehr starken Verdünnungen das Agglutinationsphänomen hervorruft. Die Wirkungsweise erklärt er sich folgendermaßen: Die Agglutinine verkleben auch im Tierkörper die eingeführten Bakterien und machen sie dadurch für andere Substanzen angreifbar, welche die Bakteriolyse dann bewirken. Diese Substanzen sind die von BUCHNER mit dem Namen »Alexine« bezeichneten Schutzstoffe, welche jedem normalen Organismus zur Verfügung stehen, aber gegenüber größern Mengen eindringender Bakterien nur dann wirksam sind, wenn ihnen die Agglutinine ihre Arbeit erleichtern, indem sie die Widerstandsfähigkeit der Bakterien durch deren Verklebung vermindern. Bei Verwendung von altem oder erhitztem Immunserum tritt im Reagenzglase nur Agglutination, aber keine Bakteriolyse ein, weil die resistenten Agglutinine wohl erhalten, aber die sehr empfindlichen Alexine

zerstört sind. Erst bei Zuführung frischer Alexine, die durch geringe Mengen auch normalen Serums erfolgen kann, erfolgt auch die Einschmelzung der Bakterien. Im Tierkörper sind diese Alexine stets sofort zur Stelle und deshalb tritt hier der spezifische Auflösungsprozess auch bei Benutzung alter und erhitzter Cholerasera ein.

Der PFEIFFERschen Theorie gegenüber unterscheidet sich die GRUBERsche Anschauung also dadurch, dass sie eine Existenz spezifisch bakterícider Sera leugnet, der Hypothese METSCHNIKOFFS & BORDETS gegenüber schließt sie die Phagocytose als wesentliches Moment aus.

In den Agglutininen waren im spezifischen Choleraserum also eine neue Art von Stoffen gefunden, die, wie wir sehen werden, auch für die praktische Diagnostik von großer Bedeutung sind, aber für die spezifische Choleraimmunität fällt ihnen zweifellos nicht die Rolle zu, welche ihnen von GRUBER gegeben wurde.

Durch R. PFEIFFER und seine Mitarbeiter ist die zuletzt skizzierte Theorie widerlegt worden. PFEIFFER hatte in Gemeinschaft mit KOLLE[72] das Verhalten der spezifischen Agglutinine zuerst beim Typhus studiert und bestätigte dann zusammen mit dem letztgenannten Autor[73] und mit VAGEDES[77] deren Wirkungen im Reagenzglase für Cholera. Er zeigte, dass auch bei Verwendung ganz frischen Choleraserums der in vitro auftretende Prozess mit der echten typischen Bakteriolyse, wie sie im Tierkörper verläuft und sich in der von ihm angegebenen Weise leicht verfolgen lässt, nicht zu vergleichen ist. Die Agglutination ist nach seinen Versuchen vielmehr nur als ein Stadium vorübergehender Entwicklungshemmung aufzufassen, nach dessen Ueberwindung sich die Vibrionen in demselben Serum wieder völlig erholen und weiterentwickeln können. Auch wirkt jenes Serum, in welchem keine Agglutination mehr zu beobachten ist, trotzdem im Meerschweinchenperitoneum noch bakteriolytisch. Die Unhaltbarkeit der GRUBERschen Hypothese wurde dann noch dadurch bewiesen, dass SOBERNHEIM[101] bei stark verdünnten Choleraseris wohl noch bakteriolytische Fähigkeit im Tierkörper, aber keinerlei agglutinierende Wirkung im Reagenzglase fand.

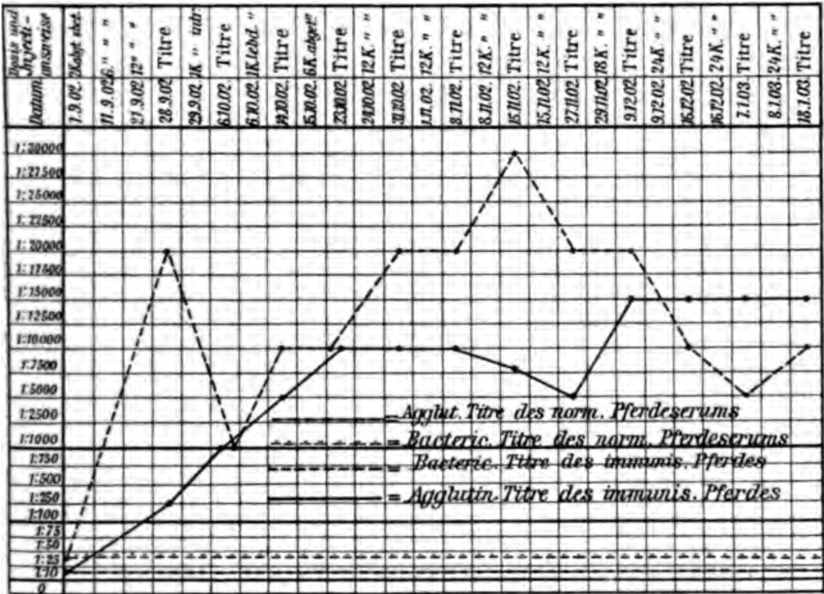
Dass agglutinierende und immunisierende Wirkung sich nicht unter allen Umständen decken, wurde auch durch neuere Versuche BORDETS[5] und vor allem durch die unter strenger Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse angestellten Untersuchungen von PFEIFFER & KOLLE dargetan. Nach diesen ist die spezifisch immunisierende Wirkung eines Choleraserums, wie sie in der prägnanten Weise in der Gestalt der PFEIFFERschen Reaktion zum Ausdruck gelangt, unabhängig von den spezifisch entwicklungshemmenden, nach GRUBER »agglutinierenden« Vorgängen in vitro. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass das Serum von Menschen, welche vor 5 Monaten mit Choleravibrionen subkutan vorbehandelt waren, auch auf völlig avirulente, also leicht agglutinable Cholerastämme nicht agglutinierend wirkte, während es selbst noch in einer Verdünnung von 1:200 deutliche bakteriolytische Kraft besaß.

Wir müssen also annehmen, dass die spezifischen Bakteriolysine R. PFEIFFERS und die Agglutinine GRUBER-DURHAMS voneinander verschiedene Stoffe sind, die nebeneinander im Choleraimmunserum vorkommen. Die Agglutinine können als Ausdruck einer Infektionsreaktion des Organismus aufgefasst werden und können im gewissem Sinne auch als Indikator der Immunität gelten. Die typische Bakteriolyse aber, wie sie oben beschrieben wurde, wird lediglich durch die spezifisch baktericiden Substanzen R. PFEIFFERS hervorgerufen.

Dass der Gehalt des Blutes aktiv immunisierter Tiere an Bakteriosinen dem Gehalt an Agglutininen durchaus nicht immer parallel geht, ıvon kann man sich leicht überzeugen, wenn man Tiere auf verschiene Art und Weise immunisiert. Agglutinierende Substanzen treten am hnellsten und in größter Menge auf bei intravenösen Injektionen abtöteter Cholerakulturmasse, Bakteriolysine dagegen bei subkutaner er intraperitonealer Vorbehandlung.

Tabelle I.

Immunisierungskurve eines Pferdes.



Auch aus der in Tabelle I gegebenen Immunisierungskurve eines 'ferdes (KOLLE[51]), welches zuerst mit abgetöteten, dann lebenden 'holerakulturen subkutan und später mit abgetöteten, dann lebenden Kulturen intravenös injiziert wurde, geht das deutlich hervor. Die Kurve des Agglutinationstiters geht hier derjenigen des bakteriolytischen 'iters durchaus nicht parallel, sondern steigt rapide, sobald die intraenösen Injektionen beginnen, während der bakteriolytische Titer dann inkt.

Auf die Art und Weise, wie hochwertig agglutinierende und hochvertig baktericide Sera in der praktischen Choleradiagnostik angewendet und wie dieselben zu diesem Behuf am zweckmäßigten konserviert werden, wird später eingegangen werden.

Hier wäre noch zu erwähnen, dass außer den Bakteriolysinen und Agglutininen noch eine dritte Art spezifischer Stoffe im Choleraimmunserum auftreten. R. KRAUS[52] fand, dass in keimfreien Filtraten alter Cholerabouillonkulturen, in denen die Bakterienleiber bereits zerfallen sind, oder in Verdünnungen von Zellsäften der Choleravibrionen, die bei einem Druck von 300 Atmosphären ausgepresst werden, bei Zusatz von Choleraserum eigentümliche Niederschläge entstehen. Diese Niederschläge

sind spezifischer Natur, d. h. sie lassen sich nur durch Cholerasera erzeugen, nicht aber durch normale Sera oder durch andersartige Immunsera. Die Stoffe, welche diese Ausfällungen erzeugen, hat man »Präzipitine« benannt. Sie sind von den Bakteriolysinen sicher verschieden. Bezüglich ihres Verhältnisses zu den Agglutininen gehen die Ansichten der Autoren noch auseinander. Die einen halten sie für identisch mit den Agglutininen, die anderen sehen in ihnen von den letzteren durchaus verschiedenen Körper (vergl. die Kapitel »Agglutinine« und »spezifische Niederschläge« an anderen Stellen dieses Bandes).

Spezifische Bedeutung der Choleraimmunität.

Die Frage nach dem spezifischen Charakter der Choleraimmunität ist lange Zeit Gegenstand heftiger Streitfragen gewesen und hat infolgedessen auch eine weit über die bei Cholera vorliegenden besonderen Verhältnisse hinaus prinzipielle Bedeutung gewonnen.

Hueppe[36] hatte die Anschauung vertreten, dass die nach intraperitonealer Infektion des Meerschweinchens mit Choleravibrionen auftretenden Veränderungen keineswegs spezifische seien, sondern lediglich als Ausdruck peritonitischer Reizung aufzufassen wären, wie sie auch nach Injektion anderer, selbst harmloser saprophytischer Bakterien entständen. Des weiteren behauptete Klein[45], dass Meerschweinchen, denen man Typhus-, Coli- oder Prodigiosusbazillen in die Bauchhöhle brachte, unter denselben Erscheinungen eingingen, welche bisher für die Cholerainfektion als charakteristisch angesehen waren, und er glaubte sogar aus seinen weiteren Versuchen folgern zu dürfen, dass man mit jeder dieser Bakterienarten gegen die anderen wechselseitige Immunität erzeugen könnte. Auch Sobernheim[87] konnte sich von einer spezifischen Wirkung des Choleravibrio im Meerschweinchenperitoneum nicht überzeugen und nahm mit Hueppe und Klein an, dass die in den Cholerabakterienleibern enthaltenen Giftstoffe nicht spezifische wären, sondern einer Gruppe von Substanzen — vielleicht den Buchnerschen Proteïnen — zugehörten, welche sich im Reiche der Bakterien allgemein verbreitet vorfänden und gegenseitige Schutzwirkung zu äußern vermöchten (»Proteinimmunität«).

Diese Behauptungen, die im wesentlichen auch von C. Fränkel[15, 16] und anderen Autoren gestützt werden, sind durch umfangreiche und scharfsinnige Untersuchungen von Pfeiffer & Issaeff[70, 71] widerlegt worden. Diese stellten fest, dass in der That bis zu einem gewissen Zeitpunkte Meerschweinchen, die gegen Proteus, Typhusbazillen, Pyocyaneus oder gegen Bact. coli comm. aktiv immunisiert sind, gegen eine nachfolgende Infektion mit einer absolut tödlichen Dosis Choleravibrionen geschützt sind. Dieser Schutz erwies sich am deutlichsten ausgeprägt am 2. Tage nach der letzten Vorbehandlung, am 10. Tage war er nur noch schwach vorhanden und am 15. Tage gar nicht mehr nachweisbar. »Er geht demnach parallel mit dem Ablauf der durch die Vorbehandlung mit den entzündungserregenden Bakterien gesetzten Peritonitis, ist am größten, solange diese Entzündung florid ist und verschwindet in demselben Maße, wie die Peritonitis sich zurückbildet. Wir dürfen daher die auf diesem Wege erzeugte Resistenz nicht zusammenwerfen mit der wahren Choleraimmunität, die wie jede andere Immunität zu ihrer Entstehung einer Reihe von Tagen bedarf, dann

aber, ganz unabhängig von im Peritoneum etwa vorhandenen irritativen Vorgängen, mehrere Monate lang sich erhält.«

Analog jener gesteigerten Resistenz, welche PFEIFFER von der echten Immunität scharf getrennt wissen will und welche naturgemäß wie gegen jede Infektion, so auch gegen eine solche mit Choleravibrionen wirksam ist, kann auch durch nichtbakterielle Stoffe, wie ISSAEFF zeigte, ein gewisser Impfschutz bei Tieren hervorgerufen werden. Schon Injektion von Nährbouillon, physiologischer Kochsalzlösung oder von normalem Harn genügt, um Tiere nach wenigen Tagen eine mehrfach tödliche Choleradosis vertragen zu lassen, Nukleïnsäure und Tuberkulin wirken beispielsweise in dieser Beziehung noch energischer.

Ein weiteres untrügliches Mittel, mit dessen Hilfe sich feststellen lässt, dass jenes Verhalten der mit fremden Bakterienarten vorbehandelten Meerschweinchen gegenüber der späteren Cholerainfektion nur als Zustand einer gesteigerten Resistenz aufzufassen ist, besitzen wir nach den Angaben PFEIFFERS & ISSAEFFS in dem Nachweis ganz spezifischer Veränderungen des Blutes, welche nur bei wirklicher Immunität auftreten. Die spezifischen Eigenschaften des Immunserums lassen sich mit demselben auch auf andere Tiere übertragen, denen dann eine »passive« Immunität gegen dieselbe Bakterienart oder deren Giftstoffe verliehen wird. Unter Berücksichtigung der Thatsache, dass auch durch normales Blutserum aus den eben geschilderten Gründen Meerschweinchen ein vorübergehender, nicht spezifischer Impfschutz verliehen wird, bewiesen die Autoren, dass das Serum von Tieren, welche gegen Typhusbazillen, Proteus, Pyocyaneus und Bact. coli immunisiert waren, 8—15 Tage nach der letzten Schutzimpfung auf andere Tiere übertragen, selbst in großen Dosen keine gegen Cholerainfektion schützenden Eigenschaften hatte, sondern nur gegenüber der Infektion mit den zur Vorbehandlung verwandten Bakterien. Echtes Choleraimmunserum hingegen erzeugte selbst in wesentlich kleineren Dosen eine langdauernde passive Immunität.

Diese spezifische Bedeutung der Choleraimmunität ist eine so strenge, dass sie von PFEIFFER & ISSAEFF sogar zur Bestimmung einer großen Anzahl von Vibrionen, die dem Choleravibrio sehr nahestehen und zum Teil bis dahin sogar als jenem identisch angesehen werden, mit Erfolg verwandt werden konnte. Ueberall, wo echtes Choleraimmunserum Meerschweinchen gegen die 24 Stunden später vorgenommene intraperitoneale Infektion mit einer für Kontrolltiere absolut tödlichen Dosis der fraglichen Vibrionenart schützt, ist die echte Choleranatur des injizierten Vibrio erwiesen.

Auch dieser Lehre von der strengen Spezifität erstanden zahlreiche Gegner, unter denen namentlich C. FRÄNKEL[15], BUCHNER[7], BONHOFF[1, 2], GRUBER[25], METSCHNIKOFF[57, 58], SANARELLI[83, 84], RUMPEL[82], GRIXONI[23] zu nennen sind. Aber ihre Einwände haben die PFEIFFERschen Grundsätze nicht zu erschüttern vermocht. Andere Autoren dagegen bestätigten durch zahlreiche Arbeiten die heute wohl als durchaus feststehend zu betrachtenden Thatsachen. KANTHACK & WESBROOK[41], WESBROOK[99], DUNBAR[9], VOGES[95, 96], SOBERNHEIM[89] kamen zu denselben Ergebnissen und auch die Untersuchungen KLEMPERERS[48a] sprechen im Sinne einer streng spezifischen Wirkung, wenn sie auch von dem Autor, der betreffs der Giftfrage seinen eigenen Standpunkt hat, anders gedeutet werden.

Auch von einem anderen Gesichtspunkte wurde das Bestehen einer »spezifischen« Immunität angegriffen. GRUBER[24, 25], HUEPPE[36a], CALMETTE[7a] u. a. wiesen auf die quantitativen Unterschiede hin, welche bei den Wirkungen des Immunserums zu beobachten sind. Wenn ein Choleraserum auch gegenüber Choleravibrionen am stärksten wirke, so könne doch seine Wirksamkeit auch auf andere Bakterienarten nicht geleugnet werden; von einer strengen Spezifität könne daher nicht die Rede sein. Auch diese Einwände sind durch R. PFEIFFER glänzend widerlegt worden, indem er wiederholt betonte, dass auch normale Sera hier bis zu einem gewissen Grade wirksam seien und dass man bei der Prüfung eines jeden Immunserums durch Kontrollversuche mit normalen Seris die nicht spezifische Wirkung derselben, welche bei Verwendung höherer Serumdosen mitunter recht beträchtlich sein könne, in Abzug zu bringen hätte.

Bezüglich der Frage, wann die die Choleraimmunität bedingenden spezifischen Schutzstoffe auftreten und wie lange Zeit nach ihrer Bildung sie noch nachweisbar sind, liegen ziemlich zahlreiche Untersuchungen vor. Den Ausgangspunkt bildeten Versuche an Meerschweinchen und Kaninchen. Ist ein Meerschweinchen mit einer nicht tödlichen Dosis von Choleravibrionen subkutan oder intraperitoneal vorbehandelt und hat es diese Behandlung unter den Zeichen einer deutlichen Reaktion überwunden, so ist es gegen eine spätere intraperitoneale Einverleibung einer für Kontrolltiere absolut tödlichen Dosis geschützt. Dieser Zustand jedoch, der sich schon 24 Stunden nach der ersten Impfung entwickelt hat, kann nicht ohne weiteres mit der echten Immunität identifiziert werden, sondern ist lediglich der Ausdruck einer erhöhten Resistenz gegenüber der intraperitonealen Infektion. Wie die Untersuchungen von PFEIFFER & ISSAEFF[70, 71] gezeigt haben, tritt nämlich auch nach Einverleibung anderer, an sich indifferenter Mittel derselbe Zustand ein. Ferner besteht hierbei auch ein Schutz gegenüber anderen Bakterien, z. B. Bact. coli commune und Typhusbazillen. Der Unterschied zwischen Resistenz und Immunität ist dadurch bedingt, dass bei letzterer spezifische Bakteriolysine auftreten, die jederzeit nachgewiesen werden können.

Der Nachweis der Cholerabakteriolysine ist also von großer Bedeutung. Er wird am besten dadurch erbracht, dass das Blutserum der immunisierten Tiere nach der von PFEIFFER angegebenen Versuchsanordnung auf gesunde Tiere übertragen und in seiner Wirksamkeit gegenüber einer intraperitonealen Infektion der letzteren geprüft wird.

Aus den Untersuchungen PFEIFFERS & ISSAEFFS wissen wir, dass die Schutzstoffe im Blute der Immuntiere nicht unmittelbar nach der Impfung derselben auftreten, sondern erst nach einiger Zeit nachweisbar werden. Das Blut eines Meerschweinchens, welches nur eine einmalige Injektion zum Zwecke der Immunisierung erhalten hat, unterscheidet sich nach 24 Stunden in seiner Wirkung im PFEIFFERschen Versuch in keiner Weise von demjenigen normaler Tiere. Erst etwa nach 5 Tagen ist eine geringe Erhöhung des Titers nachweisbar, die dann allmählich sich noch steigert, nach Verlauf von 2 Wochen etwa ihren Höhepunkt erreicht und sich längere Zeit auf annähernd gleicher Höhe hält, um dann ganz allmählich wieder zu verschwinden.

Werden demselben Tiere weitere Injektionen mit steigenden Dosen gemacht, so erhöht sich demgemäß auch der Gehalt des Blutserums an Bakteriolysinen, und zwar derart, dass die Steigerung immer etwa

7 Tage nach der auf die Injektion folgenden Reaktion des Körpers am deutlichsten erkennbar wird. Bei systematischem Vorgehen kann, wie PFEIFFER[65] zeigte, die immunisierende Wirkung des Blutserums allmählich so hoch getrieben werden, dass schließlich schon Bruchteile eines Milligramms desselben genügen, um Meerschweinchen gegen 1 Oese (= 2 mg) hochvirulenter Choleraagarkultur zu schützen. In diesen Fällen ist dann die Immunität natürlich auch von viel längerer Dauer, sie erstreckt sich dann, je nach dem Grade der erzielten Wirkungen, auf etwa 1 Jahr oder noch länger.

Bei der Immunität, welche der Mensch durch das Ueberstehen einer Choleraerkrankung erwirbt, liegen die Verhältnisse nach den Beobachtungen R. PFEIFFERS[69a], welche dieser an sich selbst und an mehreren Insassen der Nietlebener Irrenanstalt anstellte, folgendermaßen: Die ersten Andeutungen der spezifischen Blutveränderung treten etwa 14 Tage bis 3 Wochen nach Beginn der Krankheit auf, sie erreichen ihren Höhepunkt in der 4.—5. Woche und nehmen dann schnell ab, so dass 2 bis 3 Monate später das Blut wieder normales Verhalten zeigt.

Ueber den Ort, an welchem im Körper die spezifischen Schutzstoffe gebildet werden, verdanken wir genauere Kenntnisse den Untersuchungen von PFEIFFER & MARX[74]. Nach diesen sind die blutbereitenden Organe als Bildungsstätten zu betrachten. Die genannten Autoren experimentierten an jungen kräftigen Kaninchen, bei denen schon nach einer einmaligen subkutanen Injektion abgetöteter Cholerakultur eine überraschend starke spezifische Blutveränderung eintritt, und fanden, als sie zu verschiedenen Zeiten die Extrakte der verschiedensten Körperorgane auf ihren Gehalt an Antikörpern untersuchten, dass während des raschen Ansteigens der Choleraimmunität in bestimmten Organen eine erheblich höhere Quantität von Bakteriolysinen nachweisbar ist, als im zirkulierenden Blute. In erster Linie standen hier die Milz und das Knochenmark, dann Lymphdrüsen und Lungen. Es stellte sich dann weiter das unerwartete Ergebnis heraus, dass in der Mehrzahl der Versuche schon im Laufe des 2. Tages nach der Präventivimpfung in der Milz deutlich nachweisbare Mengen von Choleraschutzstoffen vorhanden waren, auch wenn das Blutserum kaum eine Andeutung einer spezifischen Veränderung erkennen ließ.

Die Annahme, dass die Antikörper irgendwo anders gebildet und in den blutbereitenden Organen nur aufgespeichert würden, ähnlich etwa, wie das Glykogen in Leber und Muskeln thatsächlich abgelagert wird, kann nicht aufrechterhalten werden, da jener Ueberschuss von Antikörpern in der Milz nur in den ersten Tagen der Immunität, solange der Gehalt des Blutserums an diesen Substanzen im rapiden Ansteigen begriffen ist, gebildet wird, während später ein Ausgleich stattfindet. Zur Erklärung jener Befunde bleibt demnach nur die Anschauung, dass das in Milz, Knochenmark und Lymphdrüsen nachweisbare Plus von Bakteriolysinen der Ausdruck einer sehr starken Produktion derselben ist, mit welcher die Abgabe an das Blut nicht Schritt zu halten vermag. Dieser Ueberschuss an Schutzstoffen in den genannten Organen wird allmählich geringer, wenn die Produktion ein langsameres Tempo einschlägt und ist später gar nicht mehr nachweisbar, wenn die Höhe der Immunität erreicht ist und keine neuen Bakteriolysine mehr gebildet werden.

Für die Annahme der METSCHNIKOFFschen Schule, dass die Leukocyten des Blutes und der entzündlichen Exsudate die Matrix oder

auch nur die Träger der Choleraschutzstoffe seien, haben PFEIFFER & MARX in ihren diesbezüglichen Versuchen keinerlei Anhaltspunkte finden können.

Verwendbarkeit der im Choleraimmunserum enthaltenen spezifischen Stoffe für die Diagnostik.

Die im Choleraimmunserum auftretenden spezifischen Stoffe lassen sich mit großem Vorteil in der bakteriologischen Choleradiagnostik verwerten und haben sich namentlich für die Differentialdiagnose gegenüber choleraähnlichen Vibrionen, die sich durch morphologische und kulturelle Merkmale vom echten KOCHschen Vibrio cholerae asiaticae mitunter kaum unterscheiden, als untrügliche Differenzierungsmerkmale erwiesen. Für die

Bakteriolysine

hat R. PFEIFFER die Brauchbarkeit zu differentialdiagnostischen Zwecken erwiesen. Er zeigte, dass auch hierfür die beste Versuchsanordnung diejenige ist, welche heute unter dem Namen des »PFEIFFERschen Versuches« allgemein bekannt ist, und dass dann, wenn eine verdächtige Vibrionenkultur durch ein spezifisches Choleraserum innerhalb von 20 bis 30 Minuten im Meerschweinchenperitoneum zur Auflösung gebracht wird, die Choleranatur jener Kultur zweifellos erwiesen sei. Vorbedingung für eine beweiskräftige diagnostische Verwendung des PFEIFFERschen Versuches ist, dass die zu prüfende Vibrionenkultur für Meerschweinchen mindestens in einer Dosis von $^1/_3$ Oese pathogen ist. Wenn dies auch bei der bei weitem größten Mehrzahl der frisch aus dem Darminhalt des Menschen gezüchteten Cholerakulturen der Fall sein wird, so kommen doch, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, auch unter ihnen häufiger, als man bisher annahm, Stämme vor, welche diese Bedingungen nicht erfüllen. In diesen Fällen wird, wie wir sehen werden, die Agglutinationsreaktion für die Diagnostik mehr leisten.

Zahlreiche Forscher, u. a. DUNBAR, WASSERMANN, KOLLE, GRUBER, DURHAM, MARX, ISSAEFF, haben später diese Behauptungen bestätigt und der »PFEIFFERsche Versuch« ist heute eines der wichtigsten Kriterien in der bakteriologischen Choleradiagnostik. Neuerdings wurde die absolute Sicherheit der spezifischen Chlorerabakteriolyse für die Diagnostik auch in umfangreichen Untersuchungen im Institut für Infektionskrankheiten festgestellt. Bei diesen wurden von KOLLE, LENTZ, OTTO und dem Verfasser[52] über 100 verschiedene Vibrionenkulturen, die zum weitaus größten Teil von Prof. GOTSCHLICH in Alexandrien gelegentlich der letzten ägyptischen Epidemie aus den Dejekten Cholerakranker oder -verdächtiger, bezw. von Personen aus der Umgebung Cholerakranker gezüchtet waren, systematisch allen in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden unterworfen. Bezüglich des PFEIFFERschen Versuches ergab sich, dass alle diejenigen Immunsera, welche mit echten Cholerastämmen hergestellt waren, spezifisch bakteriolytisch wirkten auf alle Kulturen, die mit Hilfe der anderen Untersuchungsmethoden (namentlich durch die sogleich zu erwähnende Agglutinationsreaktion) als echte Cholerakulturen erkannt waren. Gegenüber zahlreichen Stämmen choleraähnlicher Vibrionen trat durch Cholerasera keine Bakteriolyse ein, hier wirkten nur diejenigen Immunsera, welche mit den betreffenden choleraähnlichen Kulturen selbst, oder mit diesen identischen Stämmen ge-

wonnen waren. — Andererseits fiel auch das PFEIFFERsche Phänomen stets negativ aus, wenn echte Cholerastämme mit solchen Immunseris, die durch Immunisierung von Tieren mit choleraähnlichen Vibrionen gewonnen waren, in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens zusammengebracht wurden.

Unerlässlich sind naturgemäß für die Beweiskraft der Cholerabakteriolyse zu diagnostischen Zwecken Kontrollversuche mit normalem Serum derselben Tierart und ferner Kontrollversuche, die darüber Sicherheit geben, dass das verwendete Immunserum in denselben Verdünnungen gegenüber einer bekannten Cholerakultur wirksam ist.

Ueber die Herstellung bakteriolytischer Cholerasera ist bereits gesprochen worden. Es sei hier nur noch erwähnt, dass für die Differentialdiagnostik nur hochwertige Sera zu verwenden sind, die mindestens einen Titer von 1:1000 haben müssen, d. h. von denen 0,001 g, in 1 ccm Bouillon verteilt, genügt, um 1 Normalöse (= 2 mg) 18stündiger Agarkultur zur Auflösung zu bringen.

Zur Gewinnung bakteriolytischer Cholerasera eignen sich in erster Linie Kaninchen, weil deren normales Serum nur sehr geringe bakteriolytische Wirkung gegenüber Choleravibrionen besitzt. Pferdeserum, Eselserum und Ziegenserum hat dagegen auch in normalem Zustande einen höheren bactericiden Titer und sind deshalb diese Tierarten weniger empfehlenswert.

Die für diagnostische Zwecke zu verwendenden bakteriolytischen Cholerasera werden nach KOLLES[51] Erfahrungen zweckmäßig in getrocknetem Zustande, in kleinen abgewogenen Mengen in dunklen Glasröhrchen eingeschmolzen, aufbewahrt. Bei vorsichtiger Trocknung, die in einem für diesen Zweck besonders konstruierten Apparate bei 37° C in einem Strom außerordentlich stark verdünnter Luft geschieht, verlieren diese Sera nicht im geringsten an Wertigkeit. Das Trockenserum löst sich in der 10fachen Menge abgekochten Wassers leicht ohne Erwärmung und man hat auf diese Weise jederzeit ein frisches hochwertiges Immunserum zur Verfügung.

Ueber die Methodik des PFEIFFERschen Versuches, wie sie zur Identifizierung verdächtiger Kulturen anzuwenden ist, giebt die an anderer Stelle dieses Handbuches (Bd. III, S. 42—47) abgedruckte amtliche »Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle« von R. KOCH, M. KIRCHNER & W. KOLLE näheren Aufschluss.

Agglutinine.

Den spezifischen Agglutininen des Choleraserums kommt für die Diagnostik eine ganz besonders große Bedeutung zu. Darauf hatten schon ihre Entdecker, GRUBER & DURHAM[27], hingewiesen und fast gleichzeitig wurde ihre Brauchbarkeit zur Differentialdiagnose von Vibrionenkulturen von PFEIFFER & KOLLE[73] empfohlen, die im Jahre 1895 eine große Anzahl aus der Epidemie von 1892—1894 stammender Cholerakulturen daraufhin untersuchten. Neuerdings haben auch die schon erwähnten Untersuchungen von KOLLE, GOTSCHLICH u. s. w.[52] in unzweideutiger Weise gezeigt, ein wie sicheres und schnell arbeitendes Differenzierungsverfahren wir in ihrer Benutzung haben. Es ergab sich, dass auch hier alle echten Cholerakulturen durch sämtliche mit echten Stämmen gewonnene Immunsera agglutiniert wurden, während Stämme choleraähnlicher Vibrionen nicht in höherem Grade beeinflusst wurden,

wie durch normales Serum derselben Tierart, und dass ferner Kulturen anderer Vibrionenarten nur durch ihnen homologe Sera, niemals aber durch echte Choleraimmunsera in höheren Verdünnungen zusammengeballt wurden.

Gruppenreaktionen wurden bei diesen umfangreichen Untersuchungen niemals beobachtet.

Agglutinierende Sera, die einwandsfreie diagnostische Resultate über die Natur einer verdächtigen Vibrionenkultur ergeben sollen, sollten mindestens einen Titer von 1:1000 haben, d. h. in 1 ccm einer 1000fachen, mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Verdünnung muss eine Normalöse 18stündiger Choleraagarkultur spätestens nach 1stündigem Verweilen im Brutschrank bei 37° makroskopisch deutlich nachweisbare Häufchenbildung erkennen lassen.

Durch Kontrollversuche muss bewiesen werden, dass weder die als Verdünnungsflüssigkeit benutzte physiologische Kochsalzlösung, noch normales Serum derselben Tierart, von welcher das Immunserum gewonnen wurde, in stärkeren Verdünnungen auf die zu prüfende Kultur agglutinierend wirkt und ferner, dass das verwendete spezifische Serum einer bekannten Cholerakultur gegenüber wirksam ist.

Dass agglutinierende Cholerasera am zweckmäßigsten durch intravenöse Vorbehandlung der Tiere mit abgetöteten Choleraagarkulturmassen gewonnen werden, wurde bereits erwähnt. Als serumliefernde Tiere werden am besten Kaninchen oder Esel gewählt, weil das Normalserum dieser Tierarten weniger agglutinierende Eigenschaften besitzt, als beispielsweise dasjenige von Ziegen oder Pferden.

Die Agglutinationsreaktion versagt auch bei der Prüfung wenig virulenter Stämme nicht, und darin liegt ein Vorteil gegenüber dem PFEIFFERschen Versuch, der hier unter Umständen nicht beweiskräftig erscheinen kann.

Auch agglutinierende Cholerasera lassen sich, ebenso wie die bakteriolytischen, nach der oben beschriebenen Methode trocknen, ohne dass die Agglutinine durch diesen Prozess beeinflusst werden.

Ueber die nähere Ausführung der Agglutinationsreaktion sind ausführliche Vorschriften ebenfalls in der genannten »Anleitung« (Bd. III S. 42—47) vorhanden. — Die spezifischen

Präzipitine

des Choleraserums eignen sich zu differentialdiagnostischen Zwecken weniger als die Bakteriolysine und die Agglutinine. — Auch die

Antihämolysine

welche im Blute choleraimmunisierter Tiere entstehen, kommen differentialdiagnostisch nicht in Betracht, nachdem MEINICKE[103] bewiesen hat, dass die Hämolysinbildung kein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal für Choleravibrionen und choleraähnliche Vibrionen bietet. Zudem bilden die Choleravibrionen überhaupt nicht Lysine, welche im Reagenzglasversuch zu benutzen wären. Zur Differenzierung derjenigen Hämolysine jedoch, welche choleraähnliche Vibrionen bilden, sind die Vibrio-Antihämolysine wahrscheinlich auch verwendbar.

Schutzimpfung des Menschen.

FERRAN hatte, wie bereits in der geschichtlichen Einleitung erwähnt wurde, im Jahre 1884 gelegentlich der großen Choleraepidemie in Spanien Menschen in ziemlich großem Umfange gegen Cholera geimpft. Durch die Untersuchungen von VAN ERMENGHEM, NICATI und RIETSCH, welche die FERRANsche Behandlungsmethode kritisch nachprüften, wissen wir, dass jener weder mit Reinkulturen arbeitete, noch auch die Dosierung seines Impfstoffes regeln konnte. Diese roh empirischen Schutzimpfungen ergaben deutliche Misserfolge.

Trotzdem war HAFFKINE auf Grund von Immunisierungsversuchen an Meerschweinchen zu der Ueberzeugung gekommen, dass eine Bekämpfung der Cholera in ihrem endemischen Gebiete in Indien durch eine aktive Immunisierung des Menschen mit Erfolg durchführbar sei. HAFFKINE führte seine Schutzimpfungen im größten Maßstabe aus. Ueber 40000 Menschen waren bis zum Jahre 1895 bereits in Indien nach seinem Verfahren der Schutzimpfung unterzogen worden. Nicht nur in Indien selbst, sondern namentlich außerhalb dieses Landes war man gegenüber den Erfolgen jener Behandlung äußerst skeptisch. Einwandsfreie Kriterien für deren Beurteilung lagen kaum vor, da die Statistiken an und für sich wenig beweisen und das Zutrauen zu den oft schwer kontrollierbaren Zahlenbelegen ein wohl nicht ohne Grund geringes war. Erst durch die Untersuchungen von KOLLE wurde dem Schutzimpfungsverfahren gegen Cholera die wissenschaftliche Grundlage gegeben, die aufgebaut wurde auf den sicheren Fundamenten, welche die Arbeiten von R. PFEIFFER, BRIEGER, KITASATO und WASSERMANN geliefert hatten.

HAFFKINE[32–34] verwandte, dem bekannten PASTEURschen Immunisierungsschema folgend, das sich bei Milzbrand, Hundswut u. s. w. bewährt hatte, zwei verschiedene Vaccins, ein schwächeres, Vaccin I, und ein stärkeres, Vaccin II. Das erstere enthielt eine Kultur, die durch Züchtung bei 39° C und durch fortdauernde Uebertragungen auf künstlichen Nährböden an Virulenz verloren hatte (weak virus), während das letztere aus einer Kultur bestand, die durch eine große Reihe von Tierpassagen zu einer hohen Virulenz gebracht und auf dieselbe Art auf dieser Höhe der Virulenz erhalten wurde (virus fixe). Er injizierte zunächst Erwachsenen den 10., Kindern den 20. und Säuglingen den 100. Teil einer mit abgekochtem Wasser abgeschwemmten schwach virulenten Kultur subkutan und nach 5 Tagen dieselbe Menge der virulenten Kultur, da er der Virulenz für das Gelingen der immunisierenden Wirkung große Bedeutung beilegte. Später wurden die Dosen verschiedentlich geändert, als größte Dosen wurden Mengen von $^1/_6$—$^1/_4$ Kultur benutzt.

Die nach den Injektionen auftretenden Beschwerden waren meist nicht sehr erheblich. Meist ließ sich nur eine Steigerung der Körperwärme um 1—2° C beobachten, die einige Stunden nach der Impfung auftrat und nach Verlauf von 24 Stunden wieder völlig wich. Die Haut an der Injektionsstelle, für die von HAFFKINE der Rumpf gewählt wurde, war schmerzhaft und geschwollen, oft leicht gerötet. Abszedierungen traten fast nie auf, ebensowenig stärkere Drüsenschwellungen. Bedeutendere Störungen des Allgemeinbefindens kamen nur selten vor, eine dauernde Schädigung der Geimpften ließ sich niemals nachweisen. Trotzdem waren die Impfungen mit sehr großen Schwierigkeiten ver-

knüpft, die ihren Hauptgrund in den religiösen, sozialen und örtlichen Verhältnissen des Landes hatten. Nur $^1/_3$ der 40000 Inokulierten unterzog sich der zweiten Impfung.

Eine genaue umfassende und beweiskräftige Statistik der Behandlungsmethode lässt sich unter solchen Umständen naturgemäß nicht erwarten, zumal auch die spätere Infektionsgelegenheit je nach den Wohnorten der Geimpften und nach der Zeit und der Intensität, in welcher die Cholera dort auftrat, äußerst verschieden war. Dennoch besitzen wir zur Beurteilung der Schutzimpfungswirkung eine Anzahl von genaueren Angaben aus kleineren Epidemieen, die die Bewohner einzelner Ortschaften, Insassen von Gefängnissen, oder einzelne Truppenteile betreffen, Fälle, in denen die betreffenden Menschen annähernd gleichmäßig der Infektion ausgesetzt waren, und die immerhin statistischen Wert besitzen. Die Tabellen II—VI bringen einige derartige Statistiken, welche, ohne einer näheren Erläuterung zu bedürfen, zeigen, dass der Choleraschutzimpfung zweifellos eine prophylaktische Bedeutung zukommt.

Von besonderem Interesse ist Tabelle VI, die über Impferfolge berichtet bei einzelnen Epidemieen, in denen die Zeit zwischen Ausführung der Schutzimpfung und Ausbruch der Cholera sehr verschieden war. Abgesehen von der leichten Epidemie in Dinapore, die kurze Zeit nach der Vornahme der Schutzimpfungen ausbrach und in welcher unter den Geimpften kein Krankheitsfall auftrat, beweist der Verlauf der Cholera in Cawnpore, dass nach 3 Monaten noch ein vollkommener Impfschutz besteht. Anders verhalten sich die Morbiditäts- und Mortalitätsziffern bei der Epidemie des East Lancashire-Regiments in Lucknow. Hier

Tabelle II.

Schutzimpfungen in einem Stadtteil Kalkuttas 1894.

	Erkrankungen	Todesfälle
340 Nichtgeimpfte	45 = 13.43 %	39 = 11.64 %
181 Geimpfte	4 = 2.21 %	4 = 2.21 %

(Entnommen aus Kolle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 219.)

Tabelle III.

Schutzimpfungen während einer Epidemie in The Gya Jail.

	Zahl	Erkrankungen	Todesfälle
Die auf die 1. Impfung folgenden 5 Tage	210 Nichtgeimpfte	7 = 3.33 %	5 = 2.38 %
	212 Geimpfte	5 = 2.36 %	4 = 1.89 %
Die auf die 2. Impfung folgenden 5 Tage	197 Nichtgeimpfte	9 = 4.57 %	4 = 2.03 %
	206 Geimpfte	3 = 1.46 %	1 = 0.48 %
Die dann folg. 4 Tage bis zum Schluss d. Epidemie	192 Nichtgeimpfte	3 = 1.56 %	1 = 0.52 %
	20[illegible] Geimpfte	0 = 0 %	0 = 0 %
Gesamtstatistik	202 Nichtgeimpfte	20 = 9.90 %	10 = 4.95 %
	207 Geimpfte	8 = 3.86 %	5 = 2.41 %

(Entnommen aus Kolle, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 220.)

Tabelle IV.

Schutzimpfungen während einer Epidemie in Tea Gardens, Kalain P.O.

		Zahl	Erkrankungen		Todesfälle	
Geimpfte	In der ganzen Plantage	681	2 (nur 1 mal geimpft)	= 0,29 %	1	= 0,15 %
	In den durchseuchten Bezirken	97		= 2,06 %		= 1,03 %
	In d. durchseuchten Wohnungen	19		= 10,53 %		= 5,26 %
Nicht-geimpfte	In der ganzen Plantage	1375	22	= 1,6 %	10	= 0,75 %
	In den durchseuchten Bezirken	105		= 20,95 %		= 9,52 %
	In d. durchseuchten Wohnungen	48		= 45,83 %		=23,83 %

(Entnommen aus KOLLE, Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 220.)

Tabelle V.

Schutzimpfungen während einer Epidemie in Cachar.

Anfang Februar bis Ende März 1895.

Plantage	Ungeimpft			Geimpft		
	Zahl	Erkrankungen	Todesfälle	Zahl	Erkrankungen	Todesfälle
Kalain	1609	29	11	607	2	1
Karkuri	147	9	5	377	0	0
	1756	38	16	984	2	1
Vom 16. April bis 28. Mai 1895.						
Kalain	1105	4	3	1140	0	0
Karkuri	190	3	1	420	1 ?	1 ?
Degubber	225	2	0	392	0	0
	1520	9	4	1952	1 ?	1 ?

Nach POWELL, Ind. med. Gaz., vol. 30; entn. aus MARX, Bibl. v. Coler, Bd. 11.)

Tabelle VI.

Schutzimpfungen bei britischen Truppen 1894 und 1895.

...enteil ...arnison	Art der Schutzimpfung	Zeit zwischen der Schutzimpfung und dem Ausbruch der Cholera	Nichtgeimpfte			Geimpfte		
			Zahl	Erkrankungen	Todesfälle	Zahl	Erkrankungen	Todesfälle
...lon ...ster ...napore	1. Vaccin	2—6 Tage	729	6 = 0,82 %	3 = 0,41 %	193	0	0
...ore	1. Vaccin } kleine 2. Vaccin } Dosen	3 Monate	797	19 = 2,38 %	13 = 1,63 %	75	0	0
...ashire ...cknow	1. Vaccin } kleine 2. Vaccin } Dosen	14—15 Mon.	640	120 = 18.75 %	79 = 12,37 %	133	18 = 13,53 %	13 = 9,77 %

Nach HAFFKINE, Brit. med. Journ., 1895; entn. aus MARX, Bibl. v. Coler, Bd. 11.)

Tabelle VII.

	Nichtgeimpfte		Geimpfte	
	Erkrankungen	Todesfälle	Erkrankungen	Todesfälle
Assam-Burmah-Bahn	33	29	4	4
Durbhanga-Gefängnis	11	11	5	3
Gaya-Gefängnis	20	10	8	5
Assam	154	60	15	4
East Lanc. Regim. Lucknow	120	79	18	13

(Nach Haffkine, Brit. med. Journ., 1899, vol. 2, p. 11.)

Tabelle VIII.

Ort	Nichtgeimpfte			Geimpfte		
	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle	Zahl	Erkrankungsfälle	Todesfälle
Karkuri	182	8	8	412	3	3
Kalain	1033	11	8	1630	5	5
Kalaincherra	616	8	2	191	0	0
Degubber	300	9	6	436	5	1
Duna	61	15	11	59	5	1
River	43	1	1	213	1	1
Summa	2235	52	36	2941	19	11

(Nach Powell, Journ. of trop. med., vol. 2, Nr. 17.)

erweist sich der Impfschutz nach 14—15 Monaten als ein geringerer. Haffkine selbst führt dieses nicht sehr günstige Resultat auf die geringen Reaktionen zurück, welche die Mannschaften nach der Impfung zeigten, doch scheint der geringe Erfolg wohl in erster Linie dadurch begründet, dass die Schutzwirkung gegen Cholera nur eine begrenzte Zeit nach der Inokulation anhält und nach 15 Monaten nahezu wieder erloschen ist. Um diese Zeit sind, wie die Untersuchungen von Kolle an dem Serum der Geimpften zeigen, die spezifischen Stoffe aus dem Serum fast ganz verschwunden.

Dasselbe geht auch aus anderen Beobachtungen hervor, die Haffkine[34] in Kalkutta machen konnte. Während einer dortigen Epidemie kamen nach Vornahme der Impfungen in der Gemeinde unter den Nichtgeimpften neue Erkrankungsfälle vor am 1., 2., 3., 4., 5., 6., 9., 12., 15., 17. Tage u. s. w., während unter den einer Schutzimpfung Unterworfenen am 2., 3., 4., 219., 421., 459. u. s. w. Tage neue Erkrankungen sich zeigten. Es geht daraus hervor, dass vom 5.—219. Tage nach der Impfung die Inokulierten für die Infektion, der sie in gleichem Maße wie die übrige Bevölkerung ausgesetzt waren, unempfänglich waren.

Wenn der Impfschutz versagt, wird der Krankheitsprozess bei den Schutzgeimpften in keiner Weise beeinflusst. Tabelle VII z. B. zeigt, dass die Sterblichkeit unter den Geimpften und den Nichtgeimpften in diesem Falle annähernd die gleiche ist.

Den Schutzimpfungen kommt demnach zweifellos eine prophylaktische Bedeutung zu. Auch von anderer Seite ist dies verschiedentlich be-

.tigt worden, beispielsweise von HAAN[29], der angiebt, dass sich die krankungsfälle unter den Geimpften zu denen unter den Nichtgeimpften e 1 : 17 und 1 : 19 verhielten.

Sehr instruktiv ist auch eine Tabelle, die POWELL[81] giebt ıbelle VIII). In einer anderen Zusammenstellung desselben Autors*), ; sich auf die bis zum Jahre 1899 in bestimmten Bezirken Indiens sgeführten Impfungen bezieht, werden folgende Erfolge verzeichnet: ıter 6549 Nichtgeimpften kamen 198 Erkrankungs- und 124 Todes-.le vor, unter 5778 Geimpften dagegen nur 27 Krankheitsfälle mit Sterbefällen.

Was nun die wissenschaftliche Bedeutung der bisher erwähnten hutzimpfungsmethoden anbetrifft, so werde weder von FERRAN, noch ·n HAFFKINE der Nachweis von spezifischen Schutzstoffen im Blute bracht. Der erste, welcher in dieser Beziehung die Wirkungen von :hutzimpfungen zu kontrollieren versuchte, war G. KLEMPERER[47, 48]. .dessen ist den Untersuchungsergebnissen dieses Autors keine Bedeung beizumessen, da damals weder die spezifisch-bactericiden Choleraıtikörper, noch auch die später durch ISSAEFF aufgedeckten Wirkungen :r normalen Sera bekannt waren und aus diesem Grunde die Resultate .lsch gedeutet wurden. KLEMPERER injizierte zu früh nach der Serumıjektion den Infektionsstoff und beherrschte die Dosierung nicht genügend.

In exakter Weise wissenschaftlich begründet wurde, wie bereits erähnt, die HAFFKINEsche Schutzimpfungsmethode erst durch KOLLE[49]. 'ieser Autor ging von der Thatsache aus, dass der erreichte Immunitätsrad, d. h. die Höhe des baktericiden Titers des Serums aktiv immuniierter Tiere ebensohoch ist, wenn dieselben mit abgetöteten, wie wenn ie mit lebenden Kulturen vorbehandelt wurden oder nachdem sie die rankheit in natürlicher Form überstanden haben. Er suchte eine wirkame Schutzimpfung des Menschen durch Anwehdung abgetöteten Impftoffes zu erzielen.

Er prüfte die baktericide Wirkung des Serums von 15 Personen vor nd nach der Impfung mit abgetöteten Kulturen im Tierversuch genau ach den PFEIFFERschen Prinzipien und stellte fest, dass sich durch inmalige subkutane Injektion abgetöteter Cholera-Agarkultur beim Menschen ein sehr hoher Immunitätsgrad erzielen lässt, wobei als Maßstab der baktericide Titer dient. Die dazu notwendige Kulturmenge st sehr gering, 2 mg Agarkulturmasse, die in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und bei 58° C 1 Stunde lang abgetötet vird, genügt. Ein Zusatz von 0,5 % Phenol erwies sich für die Konservierung des Impfstoffes empfehlenswert, eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit findet dadurch nicht statt. Was die Erscheinungen anbetrifft, welche die auf diese Weise Geimpften boten, so stellte sich wenige Stunden nach der Einspritzung an der Injektionsstelle ein mehr oder weniger stark empfindliches endzündliches Oedem ein; auch treten Fieber und Kopfschmerzen auf, ohne dass jedoch diese Symptome ein bedrohlicheres Bild darboten. Nach 1—2 Tagen waren sämtliche Reaktionen abgelaufen.

Durch Prüfung des Blutserums der Geimpften konnte KOLLE feststellen, dass schon nach 4 Tagen Immunstoffe nachweisbar waren, am

*) Aus Annual report of the Sanitary Commissioner with the Governement of India, 1899.

10. Tage hatte das Serum die Höhe seiner Wirksamkeit erreicht. Während vor der Behandlung der baktericide Titer des Serums der Geimpften im Durchschnitt 0,2 betrug, genügte 10 Tage nach der Injektion noch die Menge von 0,003 ccm Serum, um 1 Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion mit 1 Oese virulenter Cholerakultur zu schützen. Es erhält also das Blutserum der Inokulierten Schutzwerte, wie sie selbst dasjenige von Cholera-Rekonvaleszenten nicht immer aufzuweisen vermag.

Die Immunität, welche durch diese Schutzimpfung erzeugt wird, ist eine langdauernde: noch nach 1 Jahr konnte KOLLE einen Bestand an baktericiden Kräften des Serums bei den von ihm behandelten Personen feststellen. Allerdings beginnt um diese Zeit der Gehalt des Serums an spezifischen Stoffen abzunehmen.

Tabelle IX.

Schutzimpfungen im japan. Reg. Bez. Hiogo. 1902.

Städte u. Kreise	Ungeimpfte Zahl	Ungeimpfte Erkrankungsfälle	Ungeimpfte Todesfälle	Geimpfte Zahl	Geimpfte Erkrankungsfälle	Geimpfte Todesfälle
Stadt Koobe	244081	753	559	14959	20	6
» Himeji	28695	15	15	2596	0	0
Kreis Kawabe	66205	88	61	8142	7	5
» Muko	80775	62	48	2440	0	0
» Akaski	60126	52	45	9300	3	2
» Kako	54895	10	5	2730	1	0
» Innami	49952	8	6	657	0	0
» Shikama	90588	48	35	3100	2	2
» Ibo	86033	1	1	9590	3	1
» Higami	74472	1	1	3173	0	0
» Tsuna	99463	49	41	19578	11	4
Summa	825287	1152 =0,13 %	863 =0,10 %	77907	47 =0,06 %	20 =0,02 %

Ueber Schutzimpfungen im Großen nach KOLLES Verfahren liegt bisher erst eine Statistik vor. Es handelt sich um die Immunisierungen, die während der im Jahre 1902 herrschenden Choleraepidemie im japanischen Regierungsbezirk Hiogo ausgeführt wurden. Die von MURATA[102] berichteten Erfolge sind in Tabelle IX wiedergegeben. Anfangs wurden von einer, 1 Oese = 2 mg abgetöteter Agarkulturmasse pro Kubikcentimeter enthaltenden Aufschwemmung 1 ccm injiziert, später 2 ccm. Alle Erkrankungen, die bei Geimpften auftraten, fielen in die Zeit, in welcher die geringere Dosis verabreicht wurde, bei Anwendung der größeren Dosis kamen unter den Geimpften keine Erkrankungen vor. Besonders erwähnt wird hier, dass die Erkrankungen unter den Geimpften wesentlich leichter verliefen, als bei den Nichtgeimpften; die Mortalität stellte sich unter der ersteren auf 42,5 %, unter der letzteren auf 75 %. Als namentlich beweiskräftig für die Wirkung der Schutzimpfungen führt MURATA folgende Beobachtungen auf: 1. In den beiden Ortschaften Akao und Sagoshi, die dem in hohem Grade durchseuchten Regierungsbezirke Okayama naheliegen, wurden sämtliche Bewohner geimpft. Trotzdem sehr rege Verkehrsbeziehungen zwischen jenen beiden Gebieten bestanden, kamen unter den Geimpften keinerlei Er-

krankungen vor. — 2. In der Filiale des Formosa-Kamphormonopolamtes wurden 156 Personen geimpft, 3 nicht. Von den ersteren erkrankte niemand, unter den letzteren kam ein tödlich endender Cholerafall vor. — 3. In einem beschränkten Lokale der Stadt Sumuto unterzogen sich von 100 Bewohnern 99 der Impfung und blieben gesund, der einzige Nichtgeimpfte erkrankte. — 4. In einer Beamtenfamilie, die mit Ausnahme der Frau geimpft war, erkrankte nur die letztere. — Ueber die Reaktion wird folgendes mitgeteilt: Die Körpertemperatur ging nur selten über 38° C hinaus, die Steigerung derselben dauerte nicht länger als 24 Stunden. Frostgefühl wurde nur selten geklagt. 5—6 Stunden nach der Injektion machten sich an der Impfstelle spontane Schmerzen oder auch nur Druckschmerzen bemerkbar. Lokale Anschwellungen und Rötungen waren meist nur in unbedeutendem Maße vorhanden; wo sie vorkamen, verschwanden sie spätestens in 3 Tagen. Nach der Impfung nahm die Urinmenge meist für 12—16 Stunden zu. In ca. 10 % der Fälle traten am Tage nach der Impfung 1—2malige Diarrhöen auf. Sonst wurde nur über Unwohlsein, Kopfschmerz und allgemeine Mattigkeit, von Frauen auch über Uebelkeit und Erbrechen geklagt.

Wie den meisten derartigen statistischen Angaben, haftet auch diesen Mitteilungen der Mangel an, dass im allgemeinen keine sicheren Anhaltspunkte dafür geboten werden, ob die Impfungen gleichmäßig unter allen Ständen durchgeführt wurden und ob die Geimpften der Infektion in demselben Maße ausgesetzt waren, wie die Nichtgeimpften.

Was die Bedeutung der Choleraschutzimpfungen in der Praxis anbelangt, so kommt für Deutschland, ja sogar für Europa, die Impfung größerer Menschenmassen oder sogar eine obligatorische Immunisierung, wie sie sich für Indien eignen mag, nicht in Betracht. Wir besitzen genügend wirksame von R. Koch empfohlene Maßnahmen allgemein-prophylaktischer Art, die zur Eindämmung der Cholera, wenn sie in Europa eingeschleppt wird, genügen und sich auch gelegentlich der letzten Epidemieen hinreichend bewährt haben. Immerhin aber könnten in Kriegszeiten Situationen entstehen, in welchen die Schutzimpfung unschätzbare Dienste leisten könnte. Auch käme eine Immunisierung von Aerzten und Wärterpersonal während größerer Epidemieen vielleicht in Frage.

In allen diesen Fällen wäre der von Kolle erprobten Impfung mit abgetöteten Kulturmassen vor der Haffkineschen Methode der Vorzug zu geben, weil diese nur eine einmalige Behandlung erfordert und in Bezug auf die Reaktionserscheinungen, sowie besonders auf die Höhe und die Dauer der erreichten Immunität der Haffkineschen Schutzimpfung in keiner Beziehung nachsteht. Denn noch nach einem Jahre nach der Impfung konnte K. die baktericiden Stoffe nachweisen[51a].

Als ein weiterer Vorteil der Kolleschen Methode käme hinzu, dass sich hier der Impfstoff leichter an einer Zentralstelle herstellen und von dort ohne jede Gefahr versenden lässt. Durch die Untersuchungen von Pfeiffer & Marx[75] wissen wir, dass derartige abgetötete Kulturaufschwemmungen durch einen Zusatz von 0,5 % Phenol auf die Dauer von mindestens 4—10 Wochen konserviert werden können und dass auch die Einwirkung hoher Temperaturen, bis 37°, ihren Wert nicht beeinträchtigt.

Serumtherapie bei Cholera.

Das Blutserum choleraimmunisierter Menschen und Tiere hat, wie oben dargelegt wurde, zwar spezifisch bakteriolytische, aber keine

auch nur die Träger der Choleraschutzstoffe seien, haben PFEIFFER & MARX in ihren diesbezüglichen Versuchen keinerlei Anhaltspunkte finden können.

Verwendbarkeit der im Choleraimmunserum enthaltenen spezifischen Stoffe für die Diagnostik.

Die im Choleraimmunserum auftretenden spezifischen Stoffe lassen sich mit großem Vorteil in der bakteriologischen Choleradiagnostik verwerten und haben sich namentlich für die Differentialdiagnose gegenüber choleraähnlichen Vibrionen, die sich durch morphologische und kulturelle Merkmale vom echten KOCHschen Vibrio cholerae asiaticae mitunter kaum unterscheiden, als untrügliche Differenzierungsmerkmale erwiesen. Für die

Bakteriolysine

hat R. PFEIFFER die Brauchbarkeit zu differentialdiagnostischen Zwecken erwiesen. Er zeigte, dass auch hierfür die beste Versuchsanordnung diejenige ist, welche heute unter dem Namen des »PFEIFFERschen Versuches« allgemein bekannt ist, und dass dann, wenn eine verdächtige Vibrionenkultur durch ein spezifisches Choleraserum innerhalb von 20 bis 30 Minuten im Meerschweinchenperitoneum zur Auflösung gebracht wird, die Choleranatur jener Kultur zweifellos erwiesen sei. Vorbedingung für eine beweiskräftige diagnostische Verwendung des PFEIFFERschen Versuches ist, dass die zu prüfende Vibrionenkultur für Meerschweinchen mindestens in einer Dosis von $^1/_3$ Oese pathogen ist. Wenn dies auch bei der bei weitem größten Mehrzahl der frisch aus dem Darminhalt des Menschen gezüchteten Cholerakulturen der Fall sein wird, so kommen doch, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, auch unter ihnen häufiger, als man bisher annahm, Stämme vor, welche diese Bedingungen nicht erfüllen. In diesen Fällen wird, wie wir sehen werden, die Agglutinationsreaktion für die Diagnostik mehr leisten.

Zahlreiche Forscher, u. a. DUNBAR, WASSERMANN, KOLLE, GRUBER, DURHAM, MARX, ISSAEFF, haben später diese Behauptungen bestätigt und der »PFEIFFERsche Versuch« ist heute eines der wichtigsten Kriterien in der bakteriologischen Choleradiagnostik. Neuerdings wurde die absolute Sicherheit der spezifischen Chlorerabakteriolyse für die Diagnostik auch in umfangreichen Untersuchungen im Institut für Infektionskrankheiten festgestellt. Bei diesen wurden von KOLLE, LENTZ, OTTO und dem Verfasser[52] über 100 verschiedene Vibrionenkulturen, die zum weitaus größten Teil von Prof. GOTSCHLICH in Alexandrien gelegentlich der letzten ägyptischen Epidemie aus den Dejekten Cholerakranker oder -verdächtiger, bezw. von Personen aus der Umgebung Cholerakranker gezüchtet waren, systematisch allen in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden unterworfen. Bezüglich des PFEIFFERschen Versuches ergab sich, dass alle diejenigen Immunsera, welche mit echten Cholerastämmen hergestellt waren, spezifisch bakteriolytisch wirkten auf alle Kulturen, die mit Hilfe der anderen Untersuchungsmethoden (namentlich durch die sogleich zu erwähnende Agglutinationsreaktion) als echte Cholerakulturen erkannt waren. Gegenüber zahlreichen Stämmen choleraähnlicher Vibrionen trat durch Cholerasera keine Bakteriolyse ein, hier wirkten nur diejenigen Immunsera, welche mit den betreffenden choleraähnlichen Kulturen selbst, oder mit diesen identischen Stämmen ge-

wonnen waren. — Andererseits fiel auch das PFEIFFERsche Phänomen stets negativ aus, wenn echte Cholerastämme mit solchen Immunseris, die durch Immunisierung von Tieren mit choleraähnlichen Vibrionen gewonnen waren, in der Peritonealhöhle des Meerschweinchens zusammengebracht wurden.

Unerlässlich sind naturgemäß für die Beweiskraft der Cholerabakteriolyse zu diagnostischen Zwecken Kontrollversuche mit normalem Serum derselben Tierart und ferner Kontrollversuche, die darüber Sicherheit geben, dass das verwendete Immunserum in denselben Verdünnungen gegenüber einer bekannten Cholerakultur wirksam ist.

Ueber die Herstellung bakteriolytischer Cholerasera ist bereits gesprochen worden. Es sei hier nur noch erwähnt, dass für die Differentialdiagnostik nur hochwertige Sera zu verwenden sind, die mindestens einen Titer von 1:1000 haben müssen, d. h. von denen 0,001 g, in 1 ccm Bouillon verteilt, genügt, um 1 Normalöse (= 2 mg) 18stündiger Agarkultur zur Auflösung zu bringen.

Zur Gewinnung bakteriolytischer Cholerasera eignen sich in erster Linie Kaninchen, weil deren normales Serum nur sehr geringe bakteriolytische Wirkung gegenüber Choleravibrionen besitzt. Pferdeserum, Eselserum und Ziegenserum hat dagegen auch in normalem Zustande einen höheren bactericiden Titer und sind deshalb diese Tierarten weniger empfehlenswert.

Die für diagnostische Zwecke zu verwendenden bakteriolytischen Cholerasera werden nach KOLLES[51] Erfahrungen zweckmäßig in getrocknetem Zustande, in kleinen abgewogenen Mengen in dunklen Glasröhrchen eingeschmolzen, aufbewahrt. Bei vorsichtiger Trocknung, die in einem für diesen Zweck besonders konstruierten Apparate bei 37° C in einem Strom außerordentlich stark verdünnter Luft geschieht, verlieren diese Sera nicht im geringsten an Wertigkeit. Das Trockenserum löst sich in der 10fachen Menge abgekochten Wassers leicht ohne Erwärmung und man hat auf diese Weise jederzeit ein frisches hochwertiges Immunserum zur Verfügung.

Ueber die Methodik des PFEIFFERschen Versuches, wie sie zur Identifizierung verdächtiger Kulturen anzuwenden ist, giebt die an anderer Stelle dieses Handbuches (Bd. III, S. 42—47) abgedruckte amtliche »Anleitung für die bakteriologische Feststellung der Cholerafälle« von R. KOCH, M. KIRCHNER & W. KOLLE näheren Aufschluss.

Agglutinine.

Den spezifischen Agglutininen des Choleraserums kommt für die Diagnostik eine ganz besonders große Bedeutung zu. Darauf hatten schon ihre Entdecker, GRUBER & DURHAM[27], hingewiesen und fast gleichzeitig wurde ihre Brauchbarkeit zur Differentialdiagnose von Vibrionenkulturen von PFEIFFER & KOLLE[73] empfohlen, die im Jahre 1895 eine große Anzahl aus der Epidemie von 1892—1894 stammender Cholerakulturen daraufhin untersuchten. Neuerdings haben auch die schon erwähnten Untersuchungen von KOLLE, GOTSCHLICH u. s. w.[52] in unzweideutiger Weise gezeigt, ein wie sicheres und schnell arbeitendes Differenzierungsverfahren wir in ihrer Benutzung haben. Es ergab sich, dass auch hier alle echten Cholerakulturen durch sämtliche mit echten Stämmen gewonnene Immunsera agglutiniert wurden, während Stämme choleraähnlicher Vibrionen nicht in höherem Grade beeinflusst wurden,

des Choleravibiio u. des Typhusbacillus. Münch. med. Woch., 1896, Nr. 13. — [28] Gruber & Wiener, Cholerastudien. Arch. f. Hyg., Bd. 14. — [29] Haan, Arch. génér. de méd., 1897, S. 202. — [30] Haffkine, Le choléra asiatique chez le lapin et chez le pigeon. Compt. r. de la soc. de biol., 1902, p. 671. — [31] Ders., Le choléra asiatique chez le cobaye. La sem. méd., 1892, p. 285 et 293. — [32] Ders., Inoculations de vaccins anticholériques à l'homme. Bull. méd. 1892. — [33] Ders., Vaccinations against cholera. Brit. med. journ., 1895. — [34] Ders., ibid., 1899, vol. 2, p. 11. — [35] M. Hahn, Immunisierungs- u. Heilversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. Münch. med. Woch., 1897, S. 1344. — [36] Hueppe, Ueber Giftbildung durch Bakterien und über giftige Bakterien. Berl. klin. Woch., 1892. [36a] Ders., Nachweis des Choleragiftes beim Menschen. Ebd., 1894. — [37] Jawein, Observations sur les cobayes immunisés par les vaccins anticholériques vivants. Ann. Past., 1892, p. 708. — [38] Ilkewitsch, cit. n. Galeottis Sammel-Referat. Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat., Bd. 6. — [39] Issaeff, Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 16. — [40] Issaeff & Kolle, Experimentelle Untersuchungen mit Choleravibrionen an Kaninchen. Ebd., Bd. 18. — [41] Kanthack & Wesbrook, On immunity against cholera. Brit. med. journ., 1893, vol. 2, p. 572. — [42] Karliński, Die Vibrioneninfektion per os bei jungen Tieren. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20. — [43] Ketscher, De l'immunité contre le choléra conferée par le lait. Compt. r. de la soc. de biol., 1892. — [44] Klebs, Zur Pathologie und Therapie der Cholera asiatica. Deutsche med. Woch., 1892. — [45] Klein, Die Anticholera-Vaccination. Centralbl. f. Bakt., Bd. 13, Nr. 13. — [46] Ders., Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der intracellulären Bakteriengifte. Ebd., Bd. 15, S. 598. — [47] Klemperer, Untersuchung über Schutzimpfung des Menschen gegen asiatische Cholera. Berl. klin. Woch., 1892, Nr. 39. — [48] Ders., Weitere Untersuchungen über Schutzimpfung des Menschen gegen asiat. Cholera. Ebd., Nr. 50. — [48a] Ders., Unters. üb. Inf. u. Imm. bei d. asiat. Cholera. Z. f. klin. Med., 1894, Bd. 25. — [49] Kolle, Zur akt. Immunisierung des Menschen gegen Cholera. C. f. Bakt., 1896, Bd. 19, S. 97. — [50] Ders., Die aktive Immunisierung des Menschen gegen Cholera, nach Haffkines Verfahren in Indien angestellt. Ebd., S. 217. — [51] Ders., Ueber den jetzigen Stand der Choleradiagnose. Klin. Jahrb., Bd. 11, S. 357. — [51a] Ders., Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 1. — [52] Kolle, Gotschlich, Hetsch, Lentz & Otto, Untersuchungen über die bakteriologische Choleradiagnostik u. Spezifizität des Kochschen Choleravibrio. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 44, S. 1. — [52a] Kraus, Ueber spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten von Cholera u. s. w. Wiener klin. Woch., 1897. — [53] Lazarus, Ueber antitoxische Wirksamkeit des Blutserums Cholerageheilter. Berl. klin. Woch., 1892. — [54] Ders., Ein Fall von Cholera asiatica durch Laboratoriumsinfektion. Ebd., 1893. — [55] Mesnil, Sur le mécanisme de l'immunité contre la septicémie vibrionienne. Ann. Past., 1896, p. 369. — [56] Metschnikoff, Recherches sur le choléra et les vibrions. 1. mémoire. Ibid., 1893, Nr. 5. — [57] Ders., Dasselbe. 2. mémoire. Ibid., Nr. 7. — [58] Ders., Dasselbe. 4. mémoire. Ibid., 1894. — [59] Ders., Etudes sur l'immunité. 6. mémoire. Ibid., 1895. — [60] Metschnikoff, Roux & Taurelli-Salimbeni, Toxine et antitoxine cholérique. Ibid., 1896. — [61] Nicati & Rietsch, Recherches sur le choléra. Expériences d'inoculation. Rev. de méd., 1885. — [62] Pawlowsky & Buchstab, Zur Immunitätsfrage u. Blutserumtherapie gegen Cholerainfektion. Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 22. — [63] Dies., Weitere Experimente über die Immunisation u. Therapie der Cholera vermittelst Blutserums und seiner Bestandteile. Ebd., Nr. 31. — [64] R. Pfeiffer, Untersuchungen über das Choleragift. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 11. — [65] Ders., Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch-bakteric ide Prozesse. Ebd., Bd. 18. — [66] Ders., Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera asiatica mittelst der Immunisierung. Ebd., Bd. 19, S. 75. — [67] Ders., Weitere Mitteilungen über die spezifischen Antikörper der Cholera. Ebd., Bd. 20. — [68] Ders., Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Woch., 1896. — [69] Ders., Kritische Bemerkungen zu Grubers Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus u. verwandte Krankheitsprozesse. Ebd., 1896. — [69a] Ders., Studien zur Choleraätiologie. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1894, Bd. 16. — [70] Pfeiffer & Issaeff, Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17, S. 355. — [71] Dies., Ueber die Spezifizität der Choleraimmunisierung. Deutsche med. Woch., 1894, Nr. 13. — [72] Pfeiffer & Kolle, Zur Differentialdiagnose der Typhusbazillen vermittelst Serums der gegen Typhus immunisierten Tiere. Ebd., 1896. — [73] Dies., Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper u. Reagenzglase. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20, S. 129. — [74] Pfeiffer & Marx, Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1898,

Bd. 27, S. 272. — [75] Dies., Ueber Schutzimpfungen gegen Cholera u. Typhus mit konserviertem Impfstoff. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 31. — [76] PFEIFFER & PROSKAUER, Beiträge zur Kenntnis der spezifisch wirksamen Körper im Blutserum von choleraimmunen Tieren. Centr. f. Bakt., 1896, Bd. 19, S. 191. — [77] PFEIFFER & VAGEDES, Beitrag zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe der spezifischen Choleraantikörper. Ebd., S. 385. — [78] PFEIFFER & WASSERMANN, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1893, Bd. 14, S. 46. — [79] POPOFF, cit. n. GALEOTTIS Sammelreferat. Centralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat., Bd. 6. — [80] RANSOM, Choleragift u. Choleraantitoxin. Deutsche med. Woch., 1895. — [81] POWELL, Further results of Haffkines anticholera inoculations. Journ. of trop. med., vol. 2, Nr. 17, p. 115. — [82] RUMPEL, Studien über den Choleravibrio. Berl. klin. Woch., 1895. — [82a] SABOLOTNY, Infektions- u. Immunisierungsversuche am Ziesel gegen den Choleravibrio. Centralbl. f. Bakt., 1894, Bd. 15. — [83] SANARELLI, Les vibrions des eaux et l'étiologie du choléra. Ann. Pasteur, 1893. — [84] Ders., Les vibrions intestinaux et la pathogénie du choléra. Ibid., 1895. — [84a] SAWTSCHENKO & SABOLOTNY, Versuch einer Immunisation des Menschen gegen Cholera. Centralbl. f. allg. Path., Bd. 4, Nr. 16. — [85] SCHOFFER, Versuche über die Empfänglichkeit junger Kaninchen für die Infektion mit Choleravibrionen. Arb. a. d. Kais. Ges.-Amt, 1895. — [86] SOBERNHEIM, Experimentelle Untersuchungen über Choleragift u. Choleraschutz. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14. — [87] Ders., Zur intraperitonealen Cholerainfektion der Meerschweinchen. Hyg. Rundsch., 1893. — [88] Ders., Beobachtungen über das Auftreten spezifischer Schutzstoffe im Blute von Cholerarekonvaleszenten. Ebd., 1895. — [89] Ders., Untersuchungen über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 20. — [90] Ders., Zur Frage der spezifischen Serumreaktion. Hyg. Rundsch., 1896. — [91] Ders., Die Immunisierung gegen den Vibrio der Cholera asiatica. Ebd., 1897, S. 161. — [92] TAMAMCHEFF, Expériences sur les vaccins phéniqués de Haffkine. Ann. Pasteur, 1892, p. 713. — [93] VINCENZI, Ueber Cholera. Vorl. Mitt. Deutsche med. Woch., 1892. — [94] Ders., Ricerche sperimentali sul colera. Arch. per le scienze med., 1892, vol. 16, p. 327. — [95] VOGES, Ueber die intraperitoneale Cholerainfektion der Meerschweinchen. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 17. — [96] Ders., Weitere Mitteilungen über die intraperitoneale Infektion der Meerschweinchen mit Cholerabakterien. Ebd. — [97] Ders., Die Choleraimmunität. Centralbl. f. Bakt., Bd. 19, S. 325. — [98] WASSERMANN, Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 14. — [99] WESBROOK, Beitrag zur Immunisierungsfrage. Hyg. Rundsch., 1894. — [100] WIENER, Die Vibrioneninfektion per os bei jungen Katzen. Centralbl. f. Bakt., 1896. — [101] ZÄSLEIN, Sulla vaccinazione del colera. Riv. clin., 1890. — [102] MURATA, Ueber die Schutzimpfung gegen Cholera. Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, Nr. 5. — [103] MEINICKE, Ueber den Wert der Hämolysinbildung der Vibrionen für die praktische Choleradiagnose. Deutsche med. Woch., 1904, Nr. 23.

XXVII.

Immunität bei Spirochätenerkrankungen.

Von

Dr. A. Wladimiroff,

wirkl. Mitglied des Kaiserl. Institutes für experimentelle Medizin zu St. Petersburg.

I. Rückfallfieber.

Spirochaete Obermeieri.

Die Immunitätslehre bei Rückfallfieber stellt bisher noch kein abgeschlossenes Gebäude dar. Die Schwierigkeiten, welche sich dem experimentellen Ausbau dieser Lehre entgegenstellen, beruhen einerseits auf dem Umstande, dass die Spirochaete Obermeieri sich nicht ad libitum außerhalb des lebenden Organismus konservieren lässt, und andererseits darauf, dass die einzige für das Experiment geeignete Tierart, der Affe, nicht immer und nicht überall den Forschern in genügender Menge zur Verfügung steht.

Fast alle Arbeiten über die Immunität bei Febris recurrens gehen von dem Bestreben aus, eine Erklärung für die auffallende Thatsache zu finden, dass die Spirochäten, welche während des Anfalles das Blut der Patienten überschwemmen, um den Moment der Krisis fast plötzlich aus dem Kreislauf verschwinden. In der That ist man berechtigt zu erwarten, dass mit der Aufdeckung der Faktoren, welche bei diesem Vorgange im Spiele sind, überhaupt ein Einblick in diejenigen biologischen Prozesse bei dem Rückfallfieber gewonnen werden wird, mit dem sich die Immunitätslehre beschäftigt.

Um das bereits vorhandene, zum Teil noch widerstreitende Material in übersichtlicher Weise zur Darstellung zu bringen, wollen wir zunächst die allgemeinen, theoretischen Fragen erörtern und darauf erst uns den speziellen Fragen von der natürlichen und erworbenen Immunität, sowie der Serodiagnostik und Serotherapie zuwenden.

A. Allgemeiner Theil.

1. Die älteren Theorieen.

Die älteren Theorieen haben gegenwärtig nur noch ein historisches Interesse. Immerhin sind auch in ihnen einige Elemente enthalten, welche in etwas veränderter Form von späteren Forschern wieder in Betracht gezogen worden sind.

Heydenreich nahm auf Grund seiner im III. Bande dieses Werkes (S. 93) mitgeteilten Versuche an, dass die der Krisis vorausgehenden hyperpyretischen Temperaturen die Spirochäten schnell zu Grunde richten und aus dem Blute verschwinden machen. Dieser Hypothese widerspricht der Spirochätenschwund bei relativ niedriger Temperatur, den Metschnikoff[18] bei einem seiner Versuchsaffen beobachtet hat. Trotzdem stellt Metschnikoff die Möglichkeit nicht in Abrede, dass die hohen Fiebertemperaturen den Kampf des Organismus mit den Parasiten insofern günstig beeinflussen können, als sie einen erregenden Einfluss auf die Bewegung der Phagocyten ausüben. Auch Gabritschewsky sieht in der erhöhten Körperwärme ein Adjuvans, welches die Wirkung der baktericiden Substanzen des Blutes verstärkt. Nach Seiliger hinwiederum soll die Hyperthermie die Spirochäten direkt schwächen und ihre Ablagerung in den inneren Organen beschleunigen, wo sie, sei es durch Phagocytose, sei es auf anderem Wege, endgiltig vernichtet werden.

Moczutkowsky[21] setzte voraus, dass gegen Ende des Anfalles eine derartige Eindickung des Blutplasmas stattfindet, dass die Spirochäten in demselben nicht fortexistieren können. Abgesehen von dem mehrfach erhobenen Einwande, dass der Schweißausbruch, welcher hauptsächlich die Eindickung veranlassen könnte, meist erst einige Stunden nach dem Spirochätenschwunde eintritt, hat Gabritschewsky[5] diese Hypothese durch direkte Messungen des spezifischen Gewichtes des Blutes bei der dem Rückfallfieber verwandten Spirochätenerkrankung der Gänse entkräftet.

Albrecht schloss sich einer seinerzeit verbreiteten Auffassung über den Untergang pathogener Mikroben im Organismus an, indem er es für wahrscheinlich erachtete, dass auch die Spirochäten infolge einer Anhäufung ihrer eigenen Stoffwechselprodukte im Blute zu Grunde gehen. Diese veraltete Lehre spielt noch insofern in die modernen Vorstellungen hinüber, als nach ihnen gewisse Produkte der Mikroben den Anstoß zu denjenigen Prozessen im Organismus geben, durch welche die Mikroben unschädlich gemacht resp. eliminiert werden.

2. Phagocytose.

In der Zeit, als die Phagocytenlehre noch den Gegenstand von Kontroversen darstellte, führte Baumgarten u. a. gerade das Rückfallfieber wider Metschnikoff ins Feld, indem er strikt in Abrede stellte, dass im Verlaufe dieser Krankheit auch nur eine Spirochaete von Leukocyten aufgenommen wird.

Metschnikoff[18] selbst war es anfänglich bei der Untersuchung von Blutpräparaten aufgefallen, dass die Spirochäten im Blute gänzlich von Leukocyten gemieden werden. Jedoch hielt er an der Ueberzeugung fest, dass der Kampfplatz eben anderwärts zu suchen sei. Schon Ponfick (1874) hatte die Voraussetzung ausgesprochen, dass die Spirochäten ebenso in die Pulpazellen der Milz übergehen, wie er es an feinen im Blut suspendierten Körnchen experimentell konstatiert hatte; nur konnte er aus technischen Gründen den Beweis hierfür nicht erbringen. Metschnikoff[18] führte nun diese Aufgabe mit Hilfe von Versuchen an Affen aus und entdeckte, dass der Phagocytenkampf sich thatsächlich in der Milz konzentriert. Freilich waren es nicht die Pulpazellen (Makrophagen), auch nicht die mononuklearen Mikrophagen,

sondern ausschließlich die Polynuklearen, welche er an der Vernichtungsarbeit beteiligt antraf. Aus seinen systematisch ausgeführten Untersuchungen gewann er folgendes Bild. Zu Beginn eines Anfalles besteht noch keine Phagocytose, auch auf der Höhe desselben sind die Spirochäten »mit außerordentlich seltenen Ausnahmen« frei, sowohl im Blut, als auch in der Milz. In der vorkritischen Periode nun, wo die Spirochäten bereits aus dem Blute verschwunden sind, finden sie sich noch massenhaft in der Milz (und nur in diesem Organ), teils in Polynuklearen eingeschlossen, teils frei zwischen den zelligen Elementen. Derselbe Befund ergiebt sich auch im apyretischen Stadium bald nach der Krisis, nur dass die Spirochäten außerordentlich selten werden; $1^1/_2$ Tage später sind sie nur noch in den Polynuklearen und zwar schon stark degeneriert anzutreffen. Wenn nun ein Rückfall zustande kommt, so kann er nach METSCHNIKOFF nur durch diejenigen Spirochäten veranlasst werden, welche in der Milz unzerstört aus dem Kampfe hervorgegangen sind.

Diese Grundlehre METSCHNIKOFFS hatte mancherlei Zusätze und Ergänzungen erfahren, welche sich im wesentlichen auf folgende zwei Fragen beziehen: 1. ob die Spirochäten lebend phagocytiert werden und 2. welche Rolle die Milz bei der Phagocytose im Rückfallfieber spielt.

Um den Beweis dafür zu erbringen, dass die Spirochäten in lebendem Zustande von den Phagocyten aufgenommen werden, hatte METSCHNIKOFF konstatiert, dass sie, zur Zeit des Anfalles mit dem Blute dem Körper entnommen, in vitro länger am Leben bleiben als im Organismus selbst und ferner, dass die Milz vom recurrenskranken Affen im Anfang der Apyrexie noch infektiös für andere Affen ist, also zu einer Zeit, da in ihr die intensivste Phagocytose vor sich geht. Diese letztere Thatsache hat auch BARDACH bestätigt. Trotzdem hielt METSCHNIKOFF die Möglichkeit für nicht absolut ausgeschlossen, dass die Spirochäten am Ende des Anfalles bezw. am Anfange der Apyrexie, obwohl noch lebendig, dennoch vielleicht abgeschwächt seien. Von den verschiedenen Argumenten, welche für eine solche Abschwächung angeführt worden sind, ist hauptsächlich dasjenige von GABRITSCHEWSKY zu erwähnen, nämlich, dass die Phagocytose durch baktericide Substanzen begünstigt werde, welche sich gegen die Krisis hin im Blute anhäuften, die Spirochäten in der Eigenbewegung schädigten und sie in den inneren Organen zurückhielten. Auf eine genauere Besprechung dieser Fragen werden wir weiter unten einzugehen haben. Ferner berichtete TICTIN[32, 34], dass er in dem frisch entnommenen Blute von recurrenskranken Menschen und Affen keine Phagocytose wahrnehmen konnte; wenn aber das Blut 2—8 Tage bei Zimmertemperatur in Glasröhren aufbewahrt wurde, so sei reichliche Phagocytose aufgetreten. Er schloss daraus, dass die Leukocyten nur bereits abgeschwächte Spirochäten aufzunehmen vermögen.

METSCHNIKOFF hatte auf die Milz als »wahres therapeutisches Organ« bei dem Rückfallfieber hingewiesen, da ihr die gesamte Aufgabe der Befreiung des Organismus von den Krankheitserregern zufiele, und zugleich die Notwendigkeit hervorgehoben, diese Anschauung durch Experimente an entmilzten Affen zu prüfen. SOUDAKEWITSCH hat diesen Plan realisiert. Seine beiden splenektomierten Tiere gingen 8 resp. 9 Tage nach der Infektion, ohne gefiebert zu haben, das Blut von Spirochäten überfüllt, zu Grunde, während seine Befunde an infizierten normalen Affen im wesentlichen diejenigen METSCHNIKOFFS bestätigten.

ICTIN[31], welcher bei analogen Versuchen zwar im allgemeinen zu abeichenden Ergebnissen gekommen war, sah immerhin die entmilzten ffen die Infektion schwerer überstehen, als die Kontrollexemplare.

Wenn durch diese Tierexperimente auch die therapeutische Bedeutung r Milz für das Rückfallfieber festgestellt war, so blieb doch immer ch die Frage offen, ob dieses Organ das einzige ist, in dem eine agocytose der Spirochäten zustande kommt. METSCHNIKOFF hatte, e gesagt, im Blute von Recurrenspatienten nichts von einem solchen rgange entdecken können, jedoch sah er bei einem Affen auf der he des Anfalles auch hier Spuren davon (»... waren ... sämtliche irillen mit nur außerordentlich seltenen Ausnahmen frei in r Blutflüssigkeit zu finden«). SOUDAKEWITSCH, welcher gleichfalls ut und Organe vom Menschen vergeblich in dieser Richtung untersucht tte, bekam bei seinen Affen ausnahmsweise auch außerhalb der Milz n Mikrophagen inglobierte Spirochäten zu Gesicht, und zwar sowohl Blut als auch im Knochenmark. Unter Anwendung einer besonderen rbemethode (s. Bd. III, S. 87) gelang es späterhin IWANOFF, in den utpräparaten bei allen von ihm untersuchten Recurrenskranken »ohne snahme« und ebenso bei künstlich infizierten Affen spirochätenhaltige ukocyten nachzuweisen. Auch MELKICH konstatierte im Blute seiner tienten 2—3 Tage vor der Krisis Phagocytose von seiten der Polyklearen. TICTIN[33] behauptet sogar, dass bei den von ihm infizierten fen mit und ohne Milz von Anfang an nicht nur die Zellen des ochenmarkes (eventuell der Milz), sondern auch die Parenchymzellen r Leber, Niere, Lunge sich an der Phagocytose beteiligen.

3. Bildung spezifischer Antikörper.

Der erste Versuch, die Bildung spezifischer spirochätenfeindlicher bstanzen im Verlaufe der Recurrens nachzuweisen, stammt von TSCHNIKOFF[18], welcher zu diesem Zweck spirochätenfreies »kritisches« ut zu gleichen Teilen mit spirochätenhaltigem Blute mischte. Die rasiten blieben in diesem Gemisch 7 Stunden lang lebend und beglich; eine Schädigung derselben, welche ihrer Aufnahme von seiten r Phagocyten vorausginge, erschien ihm somit ausgeschlossen. TSCHNIKOFF[19] gab nunmehr GABRITSCHEWSKY die Anregung, Recursblut auf seine präventiven Eigenschaften hin zu untersuchen.

Um dieselbe Zeit kam PFEIFFER auf Grund seiner Choleraforschungen der theoretischen Annahme, dass der Spirochätenschwund am Ende r Fieberanfälle auf der Bildung spezifischer Antikörper beruhen müsse d fügte sogleich hinzu: »Das Auftreten der Rezidive, sowie die sonstigen sonderheiten des Recurrensverlaufes lassen sich leicht erklären unter r Annahme, dass die Produktion der Antistoffe keine sehr erhebliche und dass eine Anhäufung derselben im Blute, wenn überhaupt, nur sehr beschränktem Maße stattfindet.«

GABRITSCHEWSKY[4] inaugurierte nunmehr durch seine Untersuchungen f diesem Gebiete eine ganze Reihe von Arbeiten, welche nicht nur eoretisch interessante, sondern zum Teil auch praktisch verwertbare sultate zu Tage gefördert haben. An dieser Stelle wollen wir dieselben r in ihren Grundzügen wiedergeben.

Technik der Untersuchung (nach GABRITSCHEWSKY): Das zu prüfende ut wird in Pipetten aufgesogen, und nach dessen Koagulation das Serum t anderen Pipetten abgehebert. Die Untersuchung findet nicht im hängenden

Tropfen statt, um Schwierigkeiten von seiten der sich in der Tiefe ansammelnden Reste von Blutkörperchen zu vermeiden, sondern zwischen sterilen Objektträgern und Deckgläschen, deren Rand durch Wachsverschluss gedichtet wird. Soll die Einwirkung spirochätenfreien Serums auf spirochätenhaltiges beobachtet werden, so werden zwei gleichgroße Tropfen der beiden Arten nebeneinander auf das Objektglas aufgetragen und mit einem Glasstäbchen gemischt. Die Untersuchung der zum Teil bei Zimmertemperatur, zum Teil im Thermostaten aufbewahrten Präparate geschieht anfänglich jede Stunde, später in größeren Zwischenräumen, bis keine Eigenbewegung mehr wahrgenommen werden kann.

Zunächst stellte GABRITSCHEWSKY die Thatsache fest, dass die Spirochäten im Blutserum gesunder Menschen (welche auch nicht an Rückfallfieber gelitten haben) länger leben, als in dem Serum, welches während der Anfälle und besonders nach denselben von recurrenskranken Menschen oder Affen gewonnen wird. Diese Thatsache findet Bestätigung durch die Arbeiten von IWANOFF, SEILIGER, LÖVENTHAL, RUTKEWITSCH, BARDACH, MELKICH, KARLIŃSKI. Der obenerwähnte Umstand, dass METSCHNIKOFF zu entgegengesetzten Ergebnissen gelangt ist, wird auf zu kurze Beobachtungszeit zurückgeführt. GABRITSCHEWSKY schließt aus seinen Befunden auf die Bildung von baktericiden Stoffen im Organismus der Erkrankten. Ferner überzeugt er sich, dass diese Stoffe spezifischer Natur sind, insofern, als sie auf andere Mikroorganismen (Spirochaete anserina, B. cholerae asiat., B. coli comm., Streptococcus erysipel.) keine Wirkung ausüben und außerdem[6] bei verschiedenen anderen fieberhaften Krankheiten nicht gebildet werden, was auch mit den späteren Erfahrungen von LÖVENTHAL[14] und RUTKEWITSCH in Einklang steht.

Um die Natur der baktericiden Stoffe im Recurrensblut näher zu definieren, erwärmte MELKICH das Serum dieses Blutes $1/2$ Stunde auf 55°, fand dasselbe danach aber nur unbedeutend in seiner Aktivität herabgesetzt; selbst bei 60° wurde letztere nicht völlig aufgehoben, sondern schwand erst bei 64—65°. Aus diesem Grunde reihte er die Stoffe unter die Immunisine (SAWTSCHENKO) [Fixateur oder Philocytase (METSCHNIKOFF), Ambozeptoren (EHRLICH), Substance sensibilisatrice (BORDET)]. Zu der gleichen Anschauung gelangte auch SAWTSCHENKO[27] auf einem anderen Wege und zwar durch Versuche an Meerschweinchen, von denen weiter unten die Rede sein wird.

Von besonderer Bedeutung war es, die Frage zu entscheiden, ob die baktericiden Stoffe, über deren Existenz die Beobachtungen in vitro keinen Zweifel lassen, thatsächlich schon in vivo gebildet werden. Die Versuche, welche GABRITSCHEWSKY[4, 4a] nach PFEIFFERS Vorgang (Injektion in die Bauchhöhle mit nachfolgender Untersuchung der Peritonealflüssigkeit) an Meerschweinchen ausgeführt hat, schienen für die Annahme zu sprechen, jedoch stehen sie im Widerspruch zu den späteren analogen Experimenten von SAWTSCHENKO. Weit wichtiger erschien es, wie METSCHNIKOFF[19, 20] hervorhob, darzuthun, dass die Anhäufung der in vitro nachweisbaren Antikörper zeitlich mit einer Vermehrung von Leukocyten, oder vielmehr mit dem Untergange der vermehrten Leukocyten (Phagolyse) im Organismus zusammenfällt. Nach den Untersuchungen von LAPTSCHINSKY & HEYDENREICH (später auch von PAWLOFF im Laboratorium GABRITSCHEWSKYS[4a]), welche eine Steigerung der Zahl der weißen Blutkörperchen während der Recurrens-

anfälle und ein Absinken derselben während der Apyrexie ergeben hatten, stellten USKOFF (OUSKOW) & KUDRIN fest, dass die Hyperleukocytose zum allergrößten Teil auf Rechnung der Polynuklearen entfällt, deren spezifische Bedeutung für die Phagocytose der Spirochäten METSCHNIKOFF erwiesen hatte. IWANOFF beobachtete außerdem eine Anreicherung von BIZZOZEROschen Blutplättchen und, indem er hierin einen Maßstab für den Zerfall von Leukocyten sah, brachte er diese Erscheinung (freilich ohne genügende Beweise) in kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten von Antikörpern im Blute. Den wertvollsten Beitrag zu dieser Frage hat MELKICH geliefert, dadurch, dass er bei mehreren Recurrenskranken in sorgfältigster Weise die Zahl der weißen Blutkörperchen und die baktericide Kraft des Blutserums fortlaufend gleichzeitig bestimmte. Hierbei ergab sich, dass das Steigen und Sinken beider Faktoren in einer gewissen Abhängigkeit voneinander steht. Die Leukocytenkurve steigt während der Anfälle ziemlich steil an und erreicht am Vortage der Krisis ihren Höhepunkt, um darauf schnell wieder abzufallen. An dieser Vermehrung beteiligen sich, wie MELKICH bestätigt, fast ausschließlich die Polynuklearen. Die Baktericiditätskurve des Blutserums ahmt im allgemeinen der Leukocytenkurve nach; ihr Anstieg beginnt jedoch konstant später, als derjenige der Leukocytenkurve, und das Maximum der ersteren fällt fast genau mit dem Minimum der letzteren zusammen. Diese Thatsache erweckt den Anschein, dass die baktericiden Stoffe direkt ein Produkt der zerfallenden Leukocyten darstellen; zwar giebt ihr MELKICH, wie wir weiter unten sehen werden, eine andere Deutung, jedenfalls aber lässt sie eine Auslegung in dem Sinne zu, dass die Bildung der spezifischen Antikörper bereits in vivo stattfindet.

Das mikroskopische Bild der Veränderungen, welchen die Spirochäten unter der Einwirkung baktericiden Serums unterliegen, ist nach GABRITSCHEWSKY folgendes: sie werden unbeweglich, weniger spiralig, aufgetrieben, körnig und zerfallen endlich vollkommen. SAWTSCHENKO & MELKICH, sowie RUTKEWITSCH machen darauf aufmerksam, dass eine der ersten Absterbeerscheinungen in dem Auftreten von einem oder mehreren kugelförmigen (leicht färbbaren) Körnern besteht, welche dem übrigen blassen Spirochätenleibe seitlich aufsitzen.

Zur Bemessung der baktericiden Kraft eines Serums bedient sich GABRITSCHEWSKY eines besonderen Koëffizienten (A), welchen er in der Weise berechnet, dass er die Lebensdauer der Spirochäten im Gemisch mit dem Serum normaler Menschen (ausgedrückt in Stundenzahl) durch den entsprechenden Wert für das Gemisch mit dem zu untersuchenden Recurrensserum dividiert. Je größer der Koëffizient, desto wirksamer ist natürlich das baktericide Serum. Bei Zimmertemperatur geht der Untergang der Spirochäten im allgemeinen langsamer vonstatten als im Thermostaten, so dass je nach den Untersuchungsbedingungen der Koëffizient mit einem besonderen Index als Az (Zimmer) oder At (Thermostat) zu bezeichnen ist. GABRITSCHEWSKY fand, dass die Spirochäten in normalem Serum im Durchschnitt (von 4 Beobachtungen) 160 Stunden leben; konstatierte er nun an Spirochäten, welche er zu apyretischem Serum gefügt hatte, eine Lebensdauer von nur 2 Stunden, so bezeichnete er die Baktericidität dieses Serums mit Az = 80. Eine solche Bestimmungsart hat selbstredend nur einen relativen Wert, denn die Ausgangszahl 160 ist nichts weniger als konstant. MELKICH, der besonders hierauf aufmerksam machte, wies auch auf eine zweite Fehlerquelle hin, die

daraus entspringt, dass die Lebensdauer der Spirochäten, welche zur Prüfung eines baktericiden Serums benutzt werden, sehr verschieden ist je nach dem Zeitpunkt ihrer Entnahme vom Patienten. Deshalb ist es ratsam: 1. bei der Berechnung des Koëffizienten die Lebensdauer der Spirochäten in dem unvermischten Serum des Blutes, welchem sie entstammen, als Zähler anzusetzen, 2. immer die Spirochäten eines bestimmten Krankheitstages (z. B. nach MELKICH des 2. Tages des 2. Anfalles) zu verwenden, und 3. wenn es sich um vergleichende Beobachtungen handelt, alle zu prüfenden Sera (z. B. aus den verschiedenen Perioden eines und desselben Patienten) auf einmal zu untersuchen, was auf keinerlei Schwierigkeiten stößt, da das Serum in zugeschmolzenen Röhren bei niedriger Temperatur sich wochenlang unverändert konservieren lässt.

Die Bedeutung der Bildung von Antikörpern beim Rückfallfieber ist in den Augen GABRITSCHEWSKYS eine gleich große, wie diejenige der Phagocytose. Nach seinen Untersuchungen gewinnt das Blut recurrenskranker Menschen und infizierter Affen vom ersten Tage der Krankheit an baktericide Eigenschaften. Der Baktericiditätskoëffizient ist in den ersten zwei Tagen des Anfalles geringer (Az = 1,5 im Mittel von 17 Beobachtungen), als in den folgenden; sobald er den Wert 2 erreicht, tritt die Krisis ein, während deren er bedeutend steigt und in 24 Stunden zu der Höhe von Az = 89 gelangen kann. In der Apyrexie sinkt er allmählich wieder ab bis auf Az = 7,6 (Mittel von 10 Beobachtungen). Der Abfall wird aber schneller, »kritisch« beim Herannahen des nächsten Relapses. GABRITSCHEWSKY ist der Ansicht, dass die baktericiden Substanzen sowohl durch direkte Zerstörung den Spirochätenschwund aus dem Blute verursachen, als auch die Phagocytose begünstigen, indem sie die Bewegung der Spirochäten verlangsamen und sie in den inneren Organen zurückhalten.

METSCHNIKOFF [19, 20] hat die theoretischen Schlussfolgerungen GABRITSCHEWSKYS beanstandet, indem er u. a. in dessen Untersuchungsresultaten den Mangel an Gesetzmäßigkeit hervorhob. Dieser Einwurf trifft zwar nicht, wie wir gesehen haben, die Experimente von MELKICH, jedoch giebt dieser Forscher seinen Befunden eine ganz andere Deutung. Durch Vergleich der Baktericiditätskurve mit der Leukocytenkurve wird er zu folgender Hypothese geführt. Die maximale Vermehrung der Polynuklearen geht dem Momente voraus, in welchem die Phagocytose der Spirochäten stattfindet. Sobald die Fresszellen ihre Aufgabe erfüllt haben, gehen sie zu Grunde, wobei die Zerfallsprodukte der in ihnen aufgelösten Spirochäten freigegeben und vom Organismus in bisher noch unaufgeklärter Weise zu spezifischen Antikörpern umgearbeitet werden. Hierin soll die Ursache liegen für das zeitliche Zurückbleiben der baktericiden Kurve hinter der Leukocytenkurve. Somit wäre auch in dem Auftreten von baktericiden Stoffen nicht die Ursache des Spirochätenschwundes, sondern vielmehr seine Folge zu sehen.

Außer den baktericiden Elementen werden während der Recurrensinfektion auch spezifische Agglutinine im Organismus gebildet, welche bisher nur von MELKICH einem näheren Studium unterworfen worden sind.

Die Verfilzung der Spirochäten zu Sternen und Knäueln war schon OBERMEIER und vielen anderen von den älteren Forschern aufgefallen (s. Bd. III, S. 83 und 90), ohne dass die Bedingungen ihres Zustandekommens genügend aufgeklärt werden konnten. Nur so viel stand fest,

ıss diese Erscheinung extravaskulär häufiger zu Tage trat, während sie den Gefäßen nur bei verlangsamter Zirkulation konstatiert werden ›nnte.

Melkich hat nunmehr bewiesen, dass vom 3.—5. Tage der Erankung an die Bildung von Agglutininen beginnt, welche, von den ktericiden Substanzen durch $^1/_2$stündiges Erwärmen auf 64° befreit, sondert studiert werden können. Es geschieht dies am besten im ngenden Tropfen. Falls das zu prüfende Serum aus der Apyrexie ımmt oder vorher erwärmt worden war, so muss es einen Zusatz von irochäten erhalten.

Die ursprünglich frei schwimmenden Spirochäten gruppieren sich nächst zu 3—4 Exemplaren sternförmig mit den Enden aneinander. lem neue Individuen hinzukommen, oder mehrere kleine Gruppen sammentreten, entstehen allmählich immer größere Sterne, in welche ch Blutkörperchen mit hineinverfilzt sein können. Nach einiger Zeit ginnt ein Absterben und körniger Zerfall der agglomerierten Spiroäten, entweder von innen nach außen fortschreitend, oder umgekehrt der Peripherie beginnend. Wenn das Serum vorher von baktericiden ementen befreit war, oder deren nur wenig enthielt, so verlieren die irochäten nur sehr allmählich ihre Beweglichkeit und bleiben tagelang degeneriert in den Knäueln.

Die Schnelligkeit der Agglutinationsreaktion als Maßstab ansetzend, t Melkich durch tägliche Untersuchungen an einer Reihe von Rerrenskranken festgestellt, dass die agglutinierenden Fähigkeiten des ›rums wellenförmig anwachsen, indem sie zur Zeit der Apyrexieen ıken und zum nächsten Relaps wieder ansteigen. Die höchsten Werte*) reichen sie während der Rekonvaleszenz nach dem dritten Anfall und ›wahren sie auf lange Zeit (beobachtet bis zu 50 Tagen). Die Agglulationskurve fällt weder mit der Temperaturkurve zusammen, noch auch it derjenigen der Leukocytose oder der Baktericidität.

Melkich ist der Ueberzeugung, dass die Agglutinine schon in vivo ›bildet werden und für das Zustandekommen einer massenhaften Phaıcytierung der Spirochäten, z. B. in der Milz, von Bedeutung sind.

B. Spezieller Theil.

1. Natürliche Immunität.

Außer den Menschen und gewissen Affenarten sind alle Säugetiere, wie alle Vögel, welche bisher auf ihre Empfänglichkeit für die Spiroıaete Obermeieri geprüft worden sind (s. Bd. III, S. 99), als von Natur ımun befunden worden.

Andererseits ist nichts von einer individuellen natürlichen Immunität weder i Menschen noch bei Affen bekannt, vielmehr sind bei ihnen bisher alle absichtigten und unbeabsichtigten Recurrensimpfungen stets von Erfolg be›itet gewesen. Auch bleibt bei Menschen zur Zeit von Epidemieen kein ›bensalter verschont, selbst Infektion während des intrauterinen Lebens ist ›ht ausgeschlossen.

Die ersten Versuche, auf experimentellem Wege eine Erklärung für › natürliche Immunität gegen die Recurrensspirochäten zu finden,

*) Vollkommene Agglutination in 1 Stunde. Zu Beginn des Auftretens agglu›erender Substanzen braucht die Reaktion 6—8 und mehr Stunden zu ihrem len Ablauf.

stammen von Gabritschewsky[4]. Er prüfte zunächst den baktericiden Koëffizienten des Blutes verschiedener Tierarten. Am höchsten erwies sich dieser beim Hunde, Az = 2,6 (im Mittel von drei Beobachtungen); er war ferner beim Kaninchen = 1,3, bei der Gans und dem Pferde = 1,0, bei der Ratte, der weißen Maus, dem Meerschweinchen gleichfalls geringer als beim Hunde — mithin zu niedrig, um die Existenz präformierter Antikörper als Ursache der Unempfänglichkeit anzusehen. Daher nimmt Gabritschewsky an, dass der Organismus von Natur immuner Individuen die Fähigkeit besitzt, die baktericiden Substanzen im Bedürfnisfalle ex tempore am Orte der Infektion zu produzieren. Er suchte diese Auffassung außer durch Bauchhöhlenversuche am Meerschweinchen[4, 4a] durch die Beobachtungen zu stützen, dass bei einem Hunde nach subkutaner Applikation von Spirochäten Az von 1,1 auf 16 stieg, bei einem anderen nach mehreren intravenösen Einspritzungen von 1,0 auf 86 und bei einem Pferde infolge ähnlicher Vorbehandlung von 4,3 auf 5,6 unmittelbar nach der intravenösen Injektion und 3 Wochen später auf 129.

Im Gegensatz hierzu konstatierte Sawtschenko[27, 28], dass die Spirochäten, wenn er sie in genügender Menge in die Bauchhöhle oder in das subkutane Bindegewebe von Meerschweinchen einführte, daselbst 24—30 Stunden lang lebend und beweglich wieder anzutreffen waren. Es fand eine äußerst langsame Phagocytose statt und zwar durch Mononuklearen; von einem extracellulären Zerfall der Spirochäten war jedoch nichts zu entdecken. Die baktericiden Substanzen traten erst später im Blute auf, nachdem die Spirochäten bereits der Phagocytose verfallen waren. Mithin bilden sie sich nicht, wie Gabritschewsky voraussetzt, am Orte der Infektion und auch nicht zu einer Zeit, wo sie sich noch an der Befreiung des Organismus von den Parasiten beteiligen könnten.

2. Immunität nach überstandener Infektion.

Wie schon aus der Betrachtung des klinischen Bildes der Febris recurrens hervorgeht, gewinnt der Mensch unter natürlichen Verhältnissen nur mit Mühe eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen die Spirochaete Obermeieri. Ein erster erfolgreich überstandener Anfall gewährt noch keinen Schutz gegen die im Organismus zurückgebliebenen Keime der Krankheit. Freilich rufen dieselben das zweite und jedes folgende Mal in der Regel immer geringere Störungen hervor; aber auch nach ihrer endgiltigen Niederkämpfung kommt nur eine relative Immunität zustande. Der in Handbüchern (z. B. bei Eichhorst) anzutreffende Erfahrungssatz, dass Personen, welche einmal Rückfallfieber durchgemacht haben, meist bei späteren Epidemieen verschont bleiben, bedarf einer Nachprüfung, da er offenbar nur auf statistischen Erhebungen unter den Erkrankten gegründet ist, während eine Umfrage unter denen, welche, obwohl der Infektionsgefahr ausgesetzt, gesund geblieben sind, unseres Wissens noch nicht ausgeführt worden ist. An Berichten über mehrmaliges Erkranken fehlt es nicht; so hat z. B. während der Epidemie von 1872—1873 Litten 17 Fälle bei Personen konstatiert, welche schon 1868 Recurrens überstanden hatten. Dass die erworbene Immunität unter Umständen aber noch in viel kürzerer Zeit geschwunden sein kann, beweisen die Fälle von Reïnfektion während ein und derselben Epidemie, von denen, um bei demselben Beispiel zu bleiben, Litten 5 an Hospitalpatienten beobachtet hat. Moczutkowsky[22] ist

sogar der Meinung, dass man es jedesmal mit einer Reïnfektion zu thun hat, wenn die Apyrexie länger als 12 Tage dauert, was er dadurch begründet, dass gewöhnlich nach Ablauf dieser Frist der neue Anfall länger und heftiger ist, als der letzte Anfall der vorausgegangenen Serie. Immerhin dürfte in solchen Fällen bisweilen doch noch ein Rest von erworbener Immunität zu erkennen sein und zwar dann, wenn die Reïnfektion, wie bei den fünf letzterwähnten LITTENschen Patienten, von einem einzigen Anfall (statt der typischen 2—3 Anfälle) gefolgt ist. Wir werden auf diese Frage sogleich bei Besprechung der künstlichen Immunität zurückkommen. Hier sei nur noch die Auffassung GABRITSCHEWSKYS erwähnt, welcher die Resistenz nach überstandenem Rückfallfieber auf den noch von der Genesung her vorhandenen Vorrat an bakterieiden Stoffen im Blute zurückführt. Bei einem Manne fand er 20 Monate nach der Erkrankung den baktericiden Koëffizienten Az = 2,6; bei einer Frau, welche erst eine Recurrens mit zwei Anfällen und 19 Monate später noch einen einzelnen Anfall durchgemacht hatte, war noch nach 2 Jahren Az = 58.

3. Künstliche Immunität.

a) Aktive Immunität kann bei Affen durch wiederholte Impfungen mit spirochätenhaltigem Material künstlich hervorgerufen werden. Abgesehen davon, dass fast alle Forscher, welche an Affen gearbeitet haben (KOCH, METSCHNIKOFF[18], SOUDAKEWITSCH, TICTIN[31]), diese Tiere häufig auf spätere Infektionen bedeutend schwächer reagieren sahen als auf die ersten, fehlt es auch nicht an Angaben darüber, dass erneute Ansteckungsversuche völlig resultatlos verliefen. Eine solche Beobachtung machte METSCHNIKOFF an einem Affen 5 Tage nachdem derselbe einen Anfall von Impfrecurrens überstanden hatte, TICTIN nach 12 Tagen[33] und 1 Monat[31], IWANOFF nach 6 Wochen, GABRITSCHEWSKY ohne Zeitangabe. Jedoch kann auf diese Weise erworbene Widerstandsfähigkeit in der Folge früher oder später wieder so weit abnehmen, dass eine erneute Infektion wenigstens eine leichte Erkrankung nach sich zieht; so geschah es in dem eben angeführten Falle von METSCHNIKOFF nach 1 Woche und in dem ersterwähnten Falle TICTINS nach 4 Monaten.

Das Zustandekommen der aktiven Immunität bei den Versuchstieren schreibt GABRITSCHEWSKY seiner Theorie nach — ebenso wie diejenige nach überstandenem Rückfallfieber bei Menschen — vorwiegend der Bildung von Antikörpern während des Krankheitsprozesses zu. Zwei von ihm immunisierte Affen, deren Blut auf den baktericiden Koëffizienten Az = 5,3 resp. 16,0 angelangt war, widerstanden allen späteren Ansteckungsversuchen.

Sowohl diese Auffassung bekämpfend als auch die von METSCHNIKOFF, SOUDAKEWITSCH und BARDACH vertretene Ansicht, wonach den Milzphagocyten die Hauptrolle bei der Befreiung des Organismus von den Spirochäten zufällt, hat TICTIN zwei Serien von Versuchen angestellt. Die eine Serie[31] an entmilzten Affen führte ihn zu dem Schluss, dass diese Tiere nicht nur ohne Milz eine Recurrensinfektion überstehen und immun werden, sondern auch eine früher gegen diese Krankheit erworbene Immunität selbst nach stattgehabter Splenektomie bewahren können. In der anderen Serie[33] führte er einen aktiv immunisierten Affen Glasröhrchen mit spirochätenhaltigem Blutserum unter die Haut ein und untersuchte dieselben in verschiedenen Zeitabschnitten von 40 Minuten

bis 2 Stunden. Hierbei erwies sich, dass die Spirochäten allmählich von Polynuklearen aufgezehrt wurden, ohne vorher irgend welche Veränderungen zu erleiden, welche auf die Mitwirkung von Antikörpern schließen ließen; das Tier blieb gesund. Als er den Versuch an demselben Tier, jedoch nachdem seine Widerstandsfähigkeit bereits herabgesunken war, sowie an einem nicht immunisierten Affen wiederholte, drangen die Leukocyten nur in geringer Zahl in die Röhrchen ein, und es fand keine Phagocytose statt; beide Tiere erkrankten.

Der Versuch TICTINS am künstlich immunisierten Affen hat somit ein Resultat ergeben, welches mit demjenigen übereinstimmt, welches SAWTSCHENKO[28], wie wir gesehen haben, an den von Natur unempfänglichen Meerschweinchen erzielt hatte. Es muss aber sogleich hinzugefügt werden, dass SAWTSCHENKO zu anderen Ergebnissen kam, wenn er die Meerschweinchen zuvor durch mehrere subkutane Injektionen von spirochätenhaltigem Serum »immunisiert« hatte. Führte er solchen vorbehandelten Tieren Spirochäten in die Bauchhöhle ein, so verfielen diese der Agglutination und dem Zerfall (PFEIFFERS Phänomen), bevor noch ein Zuströmen von Leukocyten in den Peritonealraum zustande kam. Dagegen war aber im Unterhautzellgewebe der »aktiv immunisierten« Meerschweinchen nach wie vor nichts von einem extracellulären Untergange der dorthin eingeführten Spirochäten zu entdecken, sondern nur eine beschleunigte Phagocytose. Auf seine Deutung dieser Resultate werden wir sogleich zurückkommen.

b) Passive Immunität*) bei Affen hat IWANOFF[8] dadurch erzeugt, dass er ihnen 20—50 ccm Serum apyretischen Blutes injizierte, welches Recurrensrekonvaleszenten 11—16 Tage nach der letzten Krisis entnommen war. Die Infektion fand 1—2 Tage später statt und hatte bei beiden Versuchstieren nur eine Temperatursteigerung zur Folge, welche zwar zeitlich mit derjenigen der Kontrollaffen zusammenfiel, jedoch an Intensität hinter derselben zurückblieb und auch nicht vom Erscheinen freier Spirochäten im Blute begleitet war. Eine Wiederholung des Versuches an denselben Objekten ergab im wesentlichen das gleiche Resultat. Die Hyperthermie der immunisierten Affen ist IWANOFF geneigt auf die Weise zu erklären, dass die Spirochäten in dem Maße, als sie sich vermehren, von Phagocyten aufgenommen werden, letztere aber selbst bald zu Grunde gehen und die giftigen Zerfallsprodukte der Spirochäten an das zirkulierende Blutplasma abgeben.

SAWTSCHENKO hat nun gleichfalls Versuche über »passive Immunität« an den freilich ohnehin unempfänglichen Meerschweinchen angestellt. Er ist hierbei zu ebendenselben Ergebnissen gelangt, wie bei der aktiven Immunisierung (s. oben). Wir wollen hier nur noch einige Details seiner Experimente hinzufügen. Nach subkutaner Einspritzung apyretischen Serums erscheinen in der Peritonealhöhle freie »Immunisine« (Philocytase METSCHNIKOFF, Ambozeptoren EHRLICH), welche im Verein mit den daselbst vorhandenen Alexinen (Cytase METSCHNIKOFF, Komplementen EHRLICH) die dorthin eingeführten Spirochäten zerstören. (Ein Teil von ihnen wird freilich vor dem Zerfall von den Endothelzellen des Bauchfelles aufgenommen.) In dem Unterhautzellgewebe, wo es keine freie Cytase giebt, kommt es auch nach Immunisierung nicht zu extracellulärer Vernichtung der Spirochäten. Die baktericiden Fähigkeiten der Peritonealflüssigkeit immunisierter Meerschweinchen hob SAW-

*) Wir behalten diese Bezeichnung der Autoren bei.

:HENKO dadurch auf, dass er eine Leukocytose in derselben hervor-f (Einspritzung von Bouillon), woraus er eine Absorption der Philo-ase von seiten der Leukocyten folgerte. Mit Hilfe weiterer Versuche vitro gelangte er dann zu der Ansicht, dass durch die Absorption ' bei der Immunisierung eingeführten Philocytase die Leukocyten e positive Chimiotaxis gegenüber den Spirochäten erwerben, und ıs hierauf der Haupteffekt der Immunisierung beruht.

4. Serumdiagnostik.

Als GABRITSCHEWSKY die baktericiden Eigenschaften des apyre-chen Blutes von Rekurrentikern entdeckt hatte, machte er sofort auf ren diagnostische Bedeutung aufmerksam. In der That sind die amnestischen Angaben zumal wenig intelligenter Personen, welche ihrend einer Apyrexie in Behandlung treten, häufig unzureichend, um Diagnose auf Rückfallfieber zu stellen und die Patienten z. B. raufhin in die entsprechende Hospitalsabteilung einzureihen oder einer ezifischen Behandlung (Serotherapie) zu unterziehen.

Die praktische Brauchbarkeit der Serumdiagnose bei Recurrens ist ırch die beiden Beobachtungsreihen von LÖVENTHAL und von RUTKE-ITSCH nachgewiesen. Ersterer hat dieselbe an 30 Fällen von Rück-llfieber und 9 Fällen anderweitiger akuter Erkrankungen (Pneumonia oupoşa, Influenza, Typhus abdominalis, Typhus exanthematicus, Rheu-atismus articulorum acutus, Febris intermittens) erprobt, letzterer an Recurrensfällen und 6 anderen Fällen (Pneumonia croup., Typhus ›dom., Typhus exanth., Fieber aus unbestimmten Ursachen).

Die Untersuchungstechnik ist äußerst einfach, und das Resultat in enigen Stunden festgestellt. Ein Tropfen des zu prüfenden Serums ird mit einem Tropfen spirochätenhaltigen Serums (LÖVENTHAL[13] scheint ›gar das frische Blut dazu verwendet zu haben) in der oben (S. 1130) ngegebenen Weise gemischt, und das Präparat unter Wachsverschluss n Thermostaten gehalten, aus dem es nur in bestimmten Zeitintervallen ür die mikroskopische Betrachtung herausgenommen wird. Sind spe-ifische baktericide Stoffe vorhanden, so werden alle Spirochäten in $_{2}$—$1^1/_2$ Stunden unbeweglich gefunden (bei Zimmertemperatur sind ach GABRITSCHEWSKY[6] 2—4 Stunden dazu erforderlich). Wenn nach —$2^1/_2$ Stunden die Beweglichkeit der Spirochäten im Mischpräparat owie im Kontrollpräparat ohne Zusatz apyretischen Serums die gleiche leibt, so betrachtet LÖVENTHAL den Ausfall der Reaktion als negativ.

Ein positives Resultat ist beweisend für vorausgegangenen Recurrens-anfall. »Selbst Paroxysmi levissimi et abortivi, bei denen man es ent-weder verpasst, nach Spirillen zu fahnden, oder dieselben bei ihrer ge-ringen Zahl leicht übersieht, können durch dieses Verfahren exakt be-stimmt werden« (LÖVENTHAL[16]).

Ein negatives Resultat kann zweierlei Ursachen haben. Entweder liegt keine Recurrensinfektion vor, oder der Patient befindet sich kurz vor dem Relaps, d. h. in einer Periode, wo die Baktericidität des Blutes so gering ist, dass sie während der angegebenen Untersuchungs-frist keinen Effekt giebt. In letzterem Falle bringen die nächsten —2 Tage Klarheit.

Die Schwierigkeit der Serodiagnose besteht in der Beschaffung ge-igneten Testserums mit kräftig beweglichen, lebensfähigen Spirochäten.

Während der Akme einer Epidemie fehlt es zwar meist nicht an solchem Material, aber auch hier kann es vorkommen, dass die zur Diagnose benutzten Spirochäten wider Erwarten schnell zu Grunde gehen und das Ergebnis, wie RUTKEWITSCH gezeigt hat, ein trügerisches sein würde, wenn man es ohne Kontrollpräparat feststellen wollte. Wie wir früher gesehen haben, ist nach MELKICH das Blut vom 2. Tage des 2. Anfalles am geeignetsten für derartige Untersuchungen. Sporadische Fälle entziehen sich natürlich gänzlich der serodiagnostischen Prüfung.

Was die Möglichkeit einer späten, nachträglichen Diagnose anbetrifft, so lassen sich hierüber noch keine bestimmten Angaben machen. Während GABRITSCHEWSKY das Blut noch 2 Jahre nach überstandenem Rückfallfieber aktiv gefunden hat, konnte KARLIŃSKI seine bactericiden Fähigkeiten nach 4—6 Monaten schon nicht mehr nachweisen.

Außer den bactericiden können auch die agglutinierenden Eigenschaften des Serums zur Recurrensdiagnose verwertet werden, worauf MELKICH besonders aufmerksam macht. Größere Versuchsreihen liegen noch nicht hierüber vor. Im Hinblick auf die Spätdiagnose wäre es von Interesse festzustellen, ob sich die Agglutinine länger im Organismus erhalten als die bactericiden Substanzen.

5. Serumprognose.

LÖVENTHAL [14] hat es versucht, aus der Schnelligkeit, mit der die Spirochäten im apyretischen Serum zu Grunde gehen, Anhaltspunkte für die Voraussage weiterer Relapse zu gewinnen. Er hat an 87 Kranken 115 Prüfungen ausgeführt und hielt sich auf Grund ihrer Ergebnisse für berechtigt, bestimmte prognostische Regeln aufzustellen, welche wir ihrer Kompliziertheit halber wörtlich [16] wiedergeben zu müssen glauben.

»I. Gruppe: für die ersten 2—3 Tage der Apyrexie.

1. Eine kurze Reaktionsdauer von $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden ist von keiner entscheidenden Bedeutung für die Vorhersage; sie ist aber wissenswert als das erste Glied für eine weitere Beobachtungsreihe.

2. Nimmt der Ablauf der Reaktion mehr Zeit in Anspruch, 1—2 Stunden, so ist ein Relaps die Regel.

II. Gruppe: für den 4., 5. und 6. Tag der ersten Apyrexie ergeben sich folgende Befunde.

1. Eine Reaktionsdauer von $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden, falls das Spirillen enthaltende Blut aus den beiden ersten Tagen des Paroxysmus stammt — eine conditio sine qua non, um Trugschlüsse zu vermeiden — spricht zu Gunsten eines Verschontbleibens von Relapsen.

2. Eine Dauer von 1 Stunde hat bis hierzu keine bestimmten Resultate ergeben: in 50 % der Fälle blieb ein Relaps aus, in den andern 50 % stellte sich ein solcher ein.

III. Gruppe: vom 7. Tage an verhält sich die Voraussage wie folgt.

Eine Dauer von $1^1/_2$—2 Stunden (7. Tag) und auch später zieht Rückfälle stets nach sich, wogegen ein Anhalten der Reaktion von 1 Stunde Dauer, bis hiezu im Verlauf der Apyrexieen 58mal beobachtet, nie zu einem Relaps geführt; gleichzeitig konnte ich bemerken, dass, wenn die Stärke der spezifisch bactericiden Substanzen einmal am 7. Tage der Apyrexie auftrat, dieselbe Hochwertigkeit auch bis zum Schluss des Beobachtungstermins (14 Tage) angehalten. Es scheint somit, dass die Reaktionsdauer »1 Stunde« vom 7. Tage der Apyrexie an

n Ausdruck desjenigen Quantums von spezifisch-baktericiden Stoffen präsentiert, welches unserem Organismus Schutz gegen ein weiteres fallenwerden von der Febris recurrens gewährt.«

6. Serumtherapie.

Die ersten serotherapeutischen Versuche sind an Affen ausgeführt rden. GABRITSCHEWSKY infizierte gleichzeitig einen Pavian und einen kaken. Nachdem am Morgen des 3. Tages bei beiden Spirochäten Blute aufgetreten, spritzte er am Abend dem Makaken 5 ccm Serum it dem baktericiden Koëffizienten At = 10,0 (Az = 2,0) von einem tiv immunisierten Affen unter die Haut und wiederholte die Inktion am nächsten Morgen, da die Temperatur noch nicht abgesunken r. 12 Stunden später (resp. 24 Stunden nach der ersten Einspritzung) t die Krisis ein, worauf das Tier dauernd gesund blieb. Der Anfall tte somit 48 Stunden gewährt. Der unbehandelte Pavian machte nen 72stündigen Paroxysmus durch und hatte dann noch nach Tagen einen leichten Rückfall von einigen Stunden. — BARDACH betzte in seinen Experimenten das Serum eines Blutes, welches einem ffen 4 Stunden nach der Krisis entnommen war, und injizierte davon ccm einem andern Affen, als bei diesem soeben die Impfrecurrens m Ausbruch kam. Tags darauf waren die Spirochäten aus dem ute geschwunden und die Temperatur abgesunken; jedoch nach eiteren 6 Tagen stellte sich ein Rückfall von 36stündiger Dauer ein.

Obwohl beide Versuche nicht ganz einwandfrei sind, so lässt sich ch ihnen doch nicht die Möglichkeit eines therap utischen Effektes rch apyretisches Serum ableugnen. Jedenfalls hat GABRITSCHEWSKY h ermutigt gefühlt, zur Darstellung von Antispirochätenserum zu hreiten, indem er Pferden anfangs subkutan, späterhin intravenös irochätenhaltiges Serum von seinen Patienten einspritzte. Unter dieser handlung stieg bei einem der Pferde der baktericide Koëffizient Az f 129, bei einem zweiten erreichte er den Wert von 47, bei einem itten endlich waren die baktericiden Eigenschaften nur schwach aussprochen.

Das Serum aller dieser drei Pferde hat LÖVENTHAL [15] zu einer Reihe erapeutischer Versuche an Recurrenskranken verwendet. Das stärkere erum applizierte er in Dosen von 10 ccm, die schwächeren zu 20 ccm. elbst nach wiederholten Einspritzungen wurden keine schädlichen ebenerscheinungen beobachtet, welche man gezwungen wäre, dem ittel an sich zur Last zu legen. Von 131 Patienten, bei denen das erum zur Anwendung kam, sind nach LÖVENTHALS Angaben nur 84 ausgiebig« behandelt worden. Hierbei hat es sich erwiesen, dass die esten Erfolge zu erzielen waren, wenn die Injektionen während der rsten Apyrexie ausgeführt wurden, und zwar am 3. Tage (»weil sich lsdann die spezifisch-baktericiden Stoffe zu vermindern anfangen« scil. n Blute der Patienten) und sodann am 5. Tage. Hierdurch soll dem intreten eines Relapses vorgebeugt werden, so dass man hier füglich gewissem Sinne von Serumprophylaxe sprechen könnte.

Inwieweit es LÖVENTHAL gelungen ist, diesen Zweck zu erreichen, ag folgende Tabelle illustrieren, in welcher die Zahl der Anfälle bei der soeben erwähnten ausgiebig behandelten Patienten und bei 140 eichzeitig ohne Serumbehandlung belassenen Rekurrentikern derselben idemie einander gegenübergestellt sind.

Es hatten	von den nicht mit Serum Behandelten	von den mit Serum Behandelten
1 Anfall	18 Patienten = 12,8 %	39 Patienten = 47,0 %
2 Anfälle	46 » = 32,9 »	31 » = 37,3 »
3 »	65 » = 46,5 »	11 » = 13,1 »
4 »	10 » = 7,1 »	1 » = 1,3 »
5 »	1 » = 0,7 »	1 » = 1,3 »

Eine Verschiebung des Prozentsatzes zu Gunsten der Fälle von Recurrens sine recursu kann bei Betrachtung dieser allerdings nicht sehr umfangreichen Statistik in der That kaum in Abrede gestellt werden.

Litteratur.

[1] Rudolph Albrecht, Beitrag zur Kenntniss u. Entwickelung der Spirochäte Obermeieri. Deutscher Arch. f. klin. Med., 1881, Bd. 29. — [2] J. Bardach, Recherches sur la fièvre récurrente. Ann. Pasteur, 1899, vol. 13. — [3] P. Baumgarten, Lehrbuch der patholog. Mykologie, 1886, Bd. 1. — [4] G. Gabritschewsky, Les bases de la sérothérapie de la fièvre récurrente. Ann. Pasteur, 1896, t. 10; dasselbe russisch, Arch. russ. de Path., 1896, t. 2. — [4a] Ders., Réponse à M. Metschnikoff. Ann. Pasteur, 1897, t. 11. — [5] Ders., Beiträge z. Pathologie u. Serotherapie d. Spirochäteninfektion. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. 1898, Bd. 23; dasselbe russisch, Arch. russ. de Path., 1898, t. 5. — [6] Ders., Medicinische Bakteriologie, 2. Aufl., St. Petersburg (russ.), 1903. — [7] L. Heydenreich, Ueber den Parasiten des Rückfallfiebers u. s. w., Dissert. St. Petersburg (russ.), 1876; — Klinische u. microskop. Untersuchungen über den Parasiten des Rückfalltyphus u. s. w., Berlin (Hirschwald), 1877. — [8] N. A. Iwanoff, Zur Frage v. d. künstl. Immunität bei Rückfallfieber. Dissert. St. Petersburg (russ.), 1897. — [8a] Ders., Ein neuer Beitrag zur Phagocytenlehre. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., 1897, Bd. 22. — [9] Justin Karliński, Zur Aetiologie des Recurrenstyphus. Ibid., 1902, Bd. 31, Orig. — [10] J. A. Kudrin, Ueber d. Veränderung der morphol. Zusammensetzung des Blutes b. Typh. recurrens. Dissert. St. Petersburg (russ.), 1898. — [11] Laptschinsky, Blutkörperchenzählungen bei einem Recurrenskranken. Centralbl. f. med. Wiss., 1875. — [12] M. Litten, Die Recurrens-Epidemie in Breslau i. J. 1872—73. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1874, Bd. 13. — [13] Hugo Löventhal, Serodiagnose d. Febr. recurr. während d. Apyrexie. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 35. — [14] Ders., Seroprognose d. Febr. recurr. w. d. Apyrexie. Ibid., 1897, Nr. 38. — [15] Ders., Serotherapie d. Febr. recurr. Ibid., 1898. — [16] Ders., Compt. rend. du XII Congrès internat. de méd., Moscou en 1897, t. 3, 1899. — [17] A. A. Melkich, Beiträge zur Pathogenese des Rückfalltyphus (russ.), Arch. russ. de Path. 1900, t. 10, und Dissert. Kasan, 1901. — [18] Elias Metschnikoff, Ueber den Phagocytenkampf beim Rückfalltyphus. Virchows Arch., 1887, Bd. 109. — [19] Ders., Quelques remarques à propos de l'article de M. Gabritchewsky sur la fièvre récurrente. Ann. Pasteur,, 1896 t. 10. — [20] Ders., Réponse etc. Ibid., 1897, t. 11. — [21] J. Moczutkowsky, Materialien z. Path. u. Therap. d. Rückfallstyphus. Deutsches Arch. f. klin. Med., 1879, Bd. 24. — [22] Ders., Beobacht. über Rückfalltyphus. Ibid., 1882, Bd. 30. — [23] N. Ouskow (Uskoff), Zur Morphologie d. Blutes b. Febr. recurr. (russ.). Hospitalzeit. Botkins, 1890. — [23a] Ders., Réponse à quelques questions de clinique etc. Arch. d. sc. biolog. (St. Petersbourg), 1893, t. 2. — [24] Richard Pfeiffer, Ein neues Grundgesetz der Immunität. Deutsche med. Woch., 1896. — [25] Ponfick, Anatom. Studien über d. Typh. recurr. Virchows Arch., 1874, Bd. 60. — [26] K. M. Rutkewitch, Zur Serodiagnose des Typh. recurr. während d. Apyrexie (russ.). Arch. russ. de Path., 1898, t. 6. — [27] J. G. Sawtschenko, Zur Immunitätsfrage. Ibid., 1900, t. 9. — [28] Sawtschenko & Melkich, Etude sur l'immunité dans la fièvre récurrente. Ann. Pasteur, 1901, t. 15. — [29] G. P. Seiliger, Zur Pathol. u. Therapie des Rückfalltyphus. Dissert. St. Petersburg (russ.), 1897. — [30] J. Soudakewitsch, Recherches sur la fièvre récurrente. Ann. Pasteur, 1891, t. 5. — [31] J. Tictin, Zur Frage über d. Bedeutung der Milz b. Febr. recurr. Medic. Rundschau (russ.), 1893, Bd. 40. Dasselbe, deutsch Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., 1894, Bd. 15. — [32] Ders., Zur Lehre vom Rückfalltyphus. Medic. Rundschau (russ.), 1897, Bd. 47. — [33] Ders., ibid., 1897, Bd. 48. — [34] Ders., Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., 1897, Bd. 21.

II. Gänsespirochaete.

Spirochaete anserina (SACHAROFF).

Der Meinungskampf, welcher in der Immunitätslehre beim Rückfallfieber geführt wird, spiegelt sich auf dem entsprechenden Gebiet bei der Spirochätenseptikämie (GABRITSCHEWSKY) oder Spirillose (CANTACUZÈNE) der Gänse wieder.

Die Bildung spezifischer Antikörper. GABRITSCHEWSKY hat das Blut infizierter Gänse in der oben (S. 1129) beschriebenen Weise täglich untersucht und dabei gefunden, dass während der beiden ersten Krankheitstage sich die Spirochäten extravaskulär in den sie beherbergenden Blutproben bei 37° C 48—60 Stunden, bei 16° C 120—192 Stunden lebend erhalten. An den beiden folgenden Tagen, zur Zeit der stärksten Vermehrung der Spirochäten, sinkt ihre Lebensdauer in vitro etwa um die Hälfte; zugleich kommt es zur Knäuelbildung, welche GABRITSCHEWSKY für den Ausdruck einer im zirkulierenden Blute stattfindenden Agglutination hält. Von nun an bis zum endgiltigen Schwinden der Spirochäten gehen die letzteren in den Präparaten immer schneller zu Grunde, schließlich sogar in wenigen Minuten. Ihr Untergang äußert sich nicht nur im Sistieren der Bewegung, sondern sogar in völliger Auflösung im Blutplasma. Unter dem Mikroskop lässt sich verfolgen, wie ein 40—60 μ großer Knäuel von innen nach außen sozusagen eingeschmolzen wird, bis von ihm nichts weiter übrigbleibt als ein kleines Häufchen einer unbestimmten körnigen Masse. Nach GABRITSCHEWSKY tritt die Agglutination früher ein, als die bactericiden und bakteriolytischen Erscheinungen. Die Baktericidität des Blutes hält sich noch lange nach überstandener Krankheit, während die Bakteriolyse nur zur Zeit der Krisis besteht. Eine Erklärung für diese letztere Thatsache sieht GABRITSCHEWSKY in dem von ihm festgestellten Umstande, dass der Spirochätenschwund von einer bedeutenden Leukocytose des Blutes begleitet wird. Die bakteriolytischen Elemente sollen den Leukocyten entstammen. — Um die Verteilung der baktericiden Substanzen im Organismus zu studieren, prüfte er die Wirkung etlicher Bestandteile desselben auf die Spirochäten und fand, dass das Blut im allgemeinen die größte Baktericidität besitzt, jedoch auch dieses in wechselndem Grade, je nachdem es aus dem Herzen, der Pfortader oder der Milzvene entnommen ist; selbst das arterielle und venöse Herzblut zeigen bisweilen in dieser Beziehung Verschiedenheiten. Bedeutend schwächer wirken der Humor aqueus, die Pulpa der Leber, der Milz, des Knochenmarkes, der Nieren. Hiermit bringt GABRITCHSEWSKY die weitere Beobachtung in Zusammenhang, dass die Spirochäten vor ihrem Auftreten im Blut schon in der Milz und der Leber, nach ihrem Schwinden aus dem Kreislauf noch in der Milz und dem Knochenmark angetroffen werden können, also dort, wo die geringere Baktericidität besteht. Wenn GABRITSCHEWSKY auch in den Antikörpern die Hauptwaffe des Organismus gegen die Spirochäten sieht, so ist er doch entfernt davon, einen direkten Zellkampf in Abrede zu stellen, nur dass er ihm eine relativ untergeordnete Rolle zuweist.

Diesen Ansichten GABRITSCHEWSKYS tritt CANTACUZÈNE auf das entschiedenste entgegen. Er leugnet durchaus jede Abhängigkeit der Agglutination, Immobilisierung oder Auflösung der Spirochäten von irgend welchen bestimmten Krankheitsperioden. Nach seinen Erfah-

rungen verraten alle diese Erscheinungen keinerlei Gesetzmäßigkeit, welche auf eine Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch die Bildung von Antikörpern schließen ließe. Er erkennt nur eine Regel an, nämlich dass die Spirochäten in denjenigen Präparaten am schnellsten zu Grunde gehen, in denen sie am zahlreichsten vorhanden sind, also in den Blutproben aus der Mitte der Krankheit, und vermutet, dass ihre Vernichtung gewissen toxischen Stoffen zuzuschreiben ist, welche ihnen selbst entstammen. Einen Beweis hierfür sieht er darin, dass durch Verdünnung des Blutes eine relative Verlängerung der Lebensdauer der Spirochäten in vitro erreicht werden kann. Ueberhaupt entstehen nach seiner Ueberzeugung alle von GABRITSCHEWSKY beschriebenen und von ihm selbst ebenfalls außerhalb des Organismus beobachteten Untergangsphänomene der Spirochäten ausschließlich in vitro und haben nichts mit den im Körper des Tieres sich abspielenden Prozessen gemein. Von seinen Argumenten für eine solche Auffassung seien hier nur zwei erwähnt: erstens ist es ihm niemals gelungen, weder im Blut noch in den Organen Anzeichen extracellulären Zerfalles von Spirochäten zu entdecken, zweitens fand er, dass die Spirochäten in dem Kiel ausgerupfter junger Flügelfedern d. h. unter mehr oder weniger natürlichen Bedingungen sich noch lange frei und beweglich erhalten, wenn sie im hängenden Tropfen aus derselben Quelle schon längst dem Untergang verfallen sind.

Phagocytose. Die gesamte Aufgabe der Befreiung des Organismus von den Gänsespirochäten fällt nach CANTACUZÈNE ausschließlich den Phagocyten zu und zwar wiederum nur den großen mononuklearen Makrophagen mit bläschenförmigem Kern und sehr reichlichem Protoplasma. Vom dritten Tage der Erkrankung an werden diese Zellen in der Milz bereits bei der Arbeit angetroffen. Anfänglich verrichten sie dieselbe wenig energisch: die Spirochäten liegen vereinzelt im Protoplasma eingeschlossen und massenhaft frei in der Umgebung. Allmählich steigt die Gewöhnung der Phagocyten, wie CANTACUZÈNE nicht nur aus der Abnahme der Zahl freier Spirochäten, sondern auch aus dem Auftreten von Verdauungsvakuolen im Inneren der Phagocyten schließt. Diese Vakuolen können enorme Dimensionen annehmen und sogar zu Verwechslungen mit Kapillarlumen Veranlassung geben. In ihrem Inneren geht die Massenvernichtung der Spirochäten vor sich. Im Knochenmark beginnt der gleiche Prozess bedeutend später und verläuft weniger energisch. In keinem anderen Organ ist etwas von Phagocytose beobachtet worden und ebensowenig im Blut. Die auffallendste Thatsache ist das völlige Unbeteiligtbleiben der Polynuklearen. CANTACUZÈNE ist geneigt, hierin eine Erklärung für den Exitus letalis nach glücklich beendetem Spirochätenschwunde zu sehen, insofern als in solchen Fällen die Mononuklearen nicht imstande sind, allein das Toxin der von ihnen zerstörten Spirochäten unschädlich zu machen.

Immunität.

Natürliche Immunität. Wie bereits (Bd. III, S. 104) angeführt, sind nur die Gänse, Enten und ganz jungen Küchel sehr empfänglich für die Spirochaete SACHAROFFS, erwachsene Hühner in bedeutend geringerem Grade, während alle übrigen daraufhin geprüften Tiere (Tauben, Sperlinge, Affen, Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen, Pferd, Maultier, Frösche und ebenso der Mensch sich als immun erwiesen haben. Diese natürliche Immunität wird von GABRITSCHEWSKY auf die Fähigkeit zu-

ickgeführt, sofort nach stattgehabter Infektion die zur Vernichtung der pirochäten erforderlichen spezifischen bactericiden Substanzen zu prouzieren; denn es gelang ihm bei einem Pferde durch Injektion von pirochätenhaltigem Gänseserum das in vitro ursprünglich nicht bakericide Blut zu »aktivisieren«. CANTACUZÈNE teilt dagegen (freilich hne weiteren Kommentar) einen Versuch mit, in welchem er einer von atur immunen Gans Spirochäten injiziert und 4 Stunden darauf in dem xsudat der Injektionsstelle dieselben in zwei Polynuklearen eingeschlossen efunden hatte.

Erworbene und künstliche Immunität. Einmaliges Uebertehen der Krankheit schützt die Gänse nicht nur vor Rezidiven, sondern uch vor erneuter Ansteckung. Um zu ergründen, worauf diese Festigeit beruht, führte GABRITSCHEWSKY Gänsen nach überstandener Errankung und ebenso normalen, nicht immunen Gänsen Spirochäten nter die Haut ein. Bei ersteren waren nach 20 Minuten in dem Exudat der Injektionsstelle keine Spirochäten wiederzufinden, wohl aber och bei den normalen Tieren. Das Exsudat selbst (ebenso wie subutane Lymphe, welche vor diesem Versuch durch Einführen von Glasöhrchen in das Unterhautzellgewebe gewonnen worden war) zeigte hohe Baktericiditat bei den immunen Tieren, war dagegen inaktiv bei den ormalen. Anders verhielten sich die Dinge bei Gänsen, die eine präentive Einspritzung von Antispirochätenserum (vom Pferde) erhalten atten. Hier konnte die Immunität nicht auf die Anwesenheit von Antiörpern an der Infektionsstelle zurückgeführt werden, denn die Spirohäten blieben lange Zeit unverändert im Unterhautzellgewebe, und die us demselben entnommene Lymphe zeigte in vitro nur schwache bakericide Fähigkeiten; erst als das Blut hohe Baktericiditat erworben atte, teilte sich diese auch dem Exsudat am Infektionsort mit. Eine ntervention der Phagocytose schließt GABRITSCHEWSKY auch in diesem Falle aus; er nimmt vielmehr an, dass die »passiv immunisierten« Tiere len nicht immunisierten gegenüber nur den Vorzug besitzen, schnell genug auf den Reiz des Ansteckungsstoffes hin die spirochätenfeindlichen Substanzen in ihrem Organismus zu produzieren.

Serumtherapie. Wie beim Rückfallfieber, so hat auch bei der Spirochätenerkrankung der Gänse die therapeutische Anwendung spezifischen Serums bisher nur unbefriedigende Resultate ergeben. GABRITSCHEWSKY verwandte zu seinen Versuchen das Serum eines Pferdes, dem er im Laufe zweier Wochen 4mal zu 30—40 ccm spirochätenhaltigen Gänseserums (gemischt mit 50—100 ccm physiol. Kochsalzlösung) intravenös beigebracht hatte. Therapeutisch erwies es sich in Dosen von 3—6 ccm nur dann wirksam, wenn es den infizierten Gänsen vor dem Erscheinen der Spirochäten im Blute eingespritzt wurde. Dagegen ergaben die seroprophylaktischen Experimente durchaus ermutigende Resultate. Die Dosis von 2 ccm Serum pro erwachsene Gans verlieh für 3—4 Wochen Schutz: wurden aber die Tiere am Tage nach der Seruminspritzung noch mit virulenten Spirochäten infiziert (»Aktivisierung der passiven Immunität«), so hafteten weitere Ansteckungsversuche bei ihnen icht mehr (Beobachtung bis 113 Tagen). Daher empfiehlt GABRISCHEWSKY ein solche doppelte Behandlung als rationelles Verfahren zur ekämpfung der Spirochätenepizootie.

Nachtrag zu Bd. III, S. 101: DUCLOUX hat die Spirochätenseuche 903 unter den Gänsen in Tunis beobachtet.

Litteratur.

CANTACUZÈNE, J., Recherches sur la spirillose des oies. Ann. Pasteur, 1899, t. 13.
DUCLOUX, Sur la spirillose des oies. Bull. d. l. soc. centr. de méd. vétér., 1903.
GABRITSCHEWSKY, G., Beiträge zur Pathologie und Serotherapie der Spirochäten-Infektionen. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt., 1898. Bd. 23, und Arch. russ. de Path., 1898, t. 5.
SACHAROFF, N., Spirochaeta anserina et la septicémie des oies. Ann. Pasteur, 1891, t. 5.

III. Hühnerspirochaete.

Spiroch. gallinarum (MARCHOUX & SALIMBENI).

In und um Rio de Janeiro richtet eine Seuche unter den Hühnern, besonders unter den Rassehühnern, große Verheerungen an. Als ihre Ursache haben MARCHOUX & SALIMBENI (1903) eine Spirochätenart erkannt und der Krankheit den Namen **Spirillose der Hühner** beigelegt. Einige weitere Studien über diese Infektion sind von LEVADITI ausgeführt worden*).

Das Krankheitsbild. Unter natürlichen Bedingungen ist das erste Symptom Durchfall. Darauf hören die Tiere auf zu fressen und verfallen in Somnolenz. Ihr Gefieder ist gesträubt, der Kamm blass. Sie legen keine Eier mehr. Wird der Zustand schlechter, so legen sie sich nieder, den Kopf auf den Boden. Der Tod tritt plötzlich in einem Krampfanfall ein. Bisweilen verläuft die Krankheit chronisch. Nach einer scheinbaren Erholung wird das Tier wieder traurig und liegt mit gelähmten Beinen da. Die Lähmung greift nach einigen Tagen auch auf die Flügel über. Unter bedeutender Abmagerung und Kachexie erfolgt der Tod in 8—15 Tagen. In anderen Fällen genesen die Hühner völlig nach der ersten Krankheitsperiode, viel seltener nachdem bereits Lähmungserscheinungen eingetreten waren.

Die Körpertemperatur beträgt vom Beginn der Krankheit an 42—43° und bleibt auf dieser Höhe während der ganzen ersten Periode (d. i. 4—5 Tage), darauf sinkt sie unter 41°, um im Falle der Genesung bald zur Norm zurückzukehren. Sie bleibt niedrig, wenn Kachexie eintritt, und im Moment des Todes besteht Hypothermie.

Bei Hühnern, welche in der akuten Periode gefallen sind, findet man die Milz um das Dreifache vergrößert, die Leber stark geschwollen, mehr oder weniger deutlich verfettet, bisweilen von einigen nekrotischen Herden durchsetzt. Die übrigen Organe sind augenscheinlich nicht wesentlich verändert. Der Herzbeutel enthält oft ein Fibringerinnsel. Das Herzblut ist flüssig, weinhefefarben.

Während der ersten Krankheitsperiode enthält das Blut Spirochäten in größerer oder geringerer Menge, je nach dem Zustande des Tieres.

Nach künstlicher Infektion, welche mit parasitenhaltigem Blute bei subkutaner, intramuskulärer und intraperitonealer Impfung gelingt, steigt die Körpertemperatur der Hühner schon in wenigen Stunden über 42°. Am folgenden Tage stellt sich Durchfall, Niedergeschlagenheit und Appetitverlust ein. Die Temperatur erreicht 43° oder sogar mehr, bleibt 3 bis 4 Tage auf dieser Höhe und sinkt dann unter 41°, bisweilen auch unter 40°.

* Die Mitteilung LEVADITIS ist erschienen, als das Manuskript dieses Aufsatzes bereits abgeschlossen war. Daher ist es mir aus äußeren Gründen nicht möglich, auf alle interessanten Details seiner Arbeit einzugehen.

Geht der Fall in Heilung über, so bessert sich der Allgemeinzustand: der Gewichtsverlust, welcher von Beginn der Krankheit an ein sehr rapider gewesen ist, hält an, die Temperatur kehrt zur Norm zurück und bald stellt sich völlige Genesung ein. Immerhin gewinnt das Tier sein ursprüngliches Gewicht erst nach 12—15 Tagen wieder.

Wenn die Krankheit die chronische Form annimmt, so sinkt das Gewicht weiter, die Temperatur bleibt subnormal, es tritt Paralyse und bald der Tod ein. Diese Periode kann 12—15 Tage dauern. Bei der Sektion findet man dann alle Organe, selbst Leber und Milz, atrophiert. Die Genesung eines bereits gelähmten Tieres geht sehr langsam und schwierig von statten.

Die Spirochäte und ihr Verhalten im Organismus. Ueber die Morphologie der Spiroch. gallinarum machen MARCHOUX & SALIMBENI keine genaueren Angaben. Ihre Versuche, sie auf den üblichen Nährmedien aus dem Blut oder den Organen zu züchten, sind resultatlos verlaufen. Ueber das Verhalten der Spirochäte im Organismus erfahren wir, dass sie nach künstlicher Infektion schon vor Ablauf von 24 Stunden in geringer Zahl im Blute der Hühner auftritt (nach LEVADITI ist dieses nur bei den kleinen Vögeln der Fall, bei Hühnern dagegen nicht vor Ablauf zweier Tage). Die einzelnen Individuen sind rigide und bewegen sich schnell vorwärts, indem sie sich korkzieherartig um ihre Axe drehen. Mit zunehmender Menge vereinigen sie sich zunächst zu kleinen lockeren Gruppen, welche darauf immer dichter und umfangreicher werden. Gleichzeitig nimmt die Lebhaftigkeit ihrer Bewegung ab; sie schwanken hin und her wie eine Peitsche und verbiegen sich derart, dass sie O- und 8förmige Gestalt annehmen. Weiterhin verwickeln und verfilzen sie sich ineinander, wobei sie nur noch träge Bewegungen ausführen. Sehr bald nachdem die Bildung der großen Haufen zustande gekommen ist, tritt die Krisis ein, in akuten Fällen kurze Zeit darauf auch der Tod, welcher bisweilen sogar mit dem Moment der Haufenbildung zusammenfällt. Dass es sich hier nicht um eine Agglutination der Spirochäten handelt, hat LEVADITI durch mikroskopische Beobachtung des Blutes bei 38° festgestellt, wobei er die Haufen in 4—35 Minuten sich wieder in einzelne freibewegliche Spirochäten auflösen sah. Er ist überhaupt der Ansicht, dass die Haufenbildung nicht in vivo stattfindet, sondern erst während der Anfertigung der Blutpräparate. Ferner giebt er folgende interessante Details über das Schicksal der Spirochäten im Organismus der infizierten Tiere. Werden die Spirochäten in das Unterhautzellgewebe inokuliert, so verschwinden sie daraus sehr allmählich, ohne dass etwas von einer Phagocytose zu bemerken ist. In der Inkubationszeit zwischen dem Verschwinden der Spirochäten von der Infektionsstelle und ihrem Auftreten im Blute befinden sie sich in der Milz und der Leber, wo sie sich durch Querteilung vermehren. Sobald sie im Blute erscheinen, erleidet dieses auch anderweitige morphologische Veränderungen: es tritt eine starke Leukocytose, besonders eine Vermehrung der Polynuklearen zu Tage, ferner fällt die Basophilie der Erythrocyten auf, sowie die Gegenwart großer, nicht granulierter Mononuklearen, welche wahrscheinlich aus der Milz stammen. Die Spirochäten bleiben bis zu ihrem Schwund völlig unverändert, vor allem bestreitet LEVADITI ihre extracelluläre Zerstörung auf das entschiedenste; vielmehr werden sie um die Zeit der Krisis durch Phagocytose vernichtet, welche LEVADITI in der Milz und im Knochenmark direkt nachgewiesen hat.

Als praktisch wichtig sei hier noch erwähnt, dass die Spirochäten in die Fäkalien der kranken Hühner übergehen und mit diesen ausgeschieden werden können.

Verhalten der Spirochäten außerhalb des Organismus. Die Entdecker der Hühnerspirochäte stellten fest, dass dieselbe außerhalb des Organismus im Blut, Gewebssaft und in den Dejektionen nicht länger als 48 Stunden beweglich und infektiös bleibt, gleichviel, ob sie bei Zimmertemperatur oder im Brutschrank (37°) aufbewahrt wird. Die gleiche Einbuße erleidet sie in 5 Minuten, wenn sie auf 55° erwärmt wird. Nur im Digestionsapparat einer Acarusart, der Argas, bewahrt sie sehr lange (5 Monate) ihre Lebens- und Ansteckungsfähigkeit, wobei indes die Frage noch offensteht, in welcher Form sie sich hier konserviert.

Verbreitungsweise. Unter natürlichen Bedingungen scheinen die soeben genannten Argas die Hauptrolle in der Ausbreitung der Krankheit zu spielen, indem sie das spirochätenhaltige Blut, welches sie den kranken Tieren entziehen, monatelang virulent in ihrem Innern erhalten, um es darauf an gesunde Hühner bei dem Saugakt weiterzuverimpfen. Außerdem kommt noch der Umstand in Betracht, dass auch eine Infektion per os nach den Versuchen von MARCHOUX & SALIMBENI möglich ist, was um so mehr Beachtung verdient, als nicht nur das Blut der kranken Hühner, welches durch zufällige Wunden sich dem Futter beimischen kann, sondern auch ihre Ausleerungen die Krankheitserreger beherbergen.

Uebertragbarkeit auf andere Tiere. Was zunächst die Uebertragung der Krankheit auf gesunde Hühner anbetrifft, so gelingt dieselbe offenbar nicht immer, wie aus der Bemerkung hervorgeht: »Fast niemals haben wir ein junges Huhn gefunden, welches absolut unempfänglich gewesen wäre.«

Schon unter natürlichen Bedingungen bleibt auch das übrige Geflügel nicht verschont, welches den verseuchten Hühnerhof mitbewohnt. Außerdem ist experimentell folgendes festgestellt.

Junge Küchel lassen sich sehr leicht infizieren. Die Symptome sind die gleichen wie beim erwachsenen Huhn, jedoch erscheint der Allgemeinzustand besser, und bis kurz vor dem Tode folgen die Küchel dem Ruf der Henne und picken ihr Futter. Nach LEVADITI gehen sie 2—8 Tage nach der Infektion zu Grunde, ohne jemals eine Krisis durchzumachen.

Die Gans ist sehr empfänglich. Sie stirbt in 5—6 Tagen mit allen Anzeichen einer schweren Infektion. Die Spirochäten sind sehr zahlreich in ihrem Blut.

Ente und Perlhuhn sind nach MARCHOUX & SALIMBENI gleichfalls der Krankheit zugänglich, offenbar aber in geringem Grade; jedenfalls gelang es LEVADITI nicht Perlhühner zu infizieren.

Tauben zeigen nach Einspritzung infektiösen Blutes zwar eine vorübergehende Temperatursteigerung und eine gewisse Niedergeschlagenheit, aber Spirochäten sind niemals in ihrem Blute zu finden. Werden sie jedoch durch Vermittlung von Argas infiziert, so weisen sie nach 7 Tagen Spirochäten im Blute auf und gehen an den Folgen der Krankheit zu Grunde.

Bei Turteltauben und Sperlingen haftet die Ansteckung sehr leicht und verläuft tödlich, desgleichen bei einem Vogel, den LEVADITI

ls »capucin« bezeichnet. Ferner sind nach letztgenanntem Forscher och empfänglich die Lerche, der Domino und der Reisvogel.

Das Meerschweinchen erscheint unempfindlich gegen die Einpritzung infektiösen Hühnerblutes in beliebiger Menge; nur bisweilen ildet sich ein Schorf an der Injektionsstelle.

Zwei Affen der alten Welt haben sich als immun erwiesen. Bei lem einen von ihnen entstand zwar an der Impfstelle ein umfangreiches)edem, welches sich 2 Tage lang hielt, aber es waren in demselben iiemals Spirochäten zu finden.

Immunität. Nach überstandener Krankheit, sowohl unter natürlichen, als auch unter künstlichen Bedingungen, erwerben die Hühner eine dauernde Immunität und zwar schon vom Moment der Krisis an. Rezidive sind niemals beobachtet worden.

Die abgetöteten resp. abgeschwächten Spirochäten besitzen gleichfalls immunisierende Eigenschaften, wie aus folgenden Versuchen von Marchoux & Salimbeni hervorgeht. Schon während das Serum im frisch entnommenen Blute sich vom Gerinnsel trennt, ballen sich die Spirochäten zusammen, bewahren aber ihre Beweglichkeit und Ansteckungsfähigkeit. Diese beiden Eigenschaften schwinden gegen Ende des zweiten Tages. Derartiges spirochätenhaltiges Serum, 4 Tage bei Zimmertemperatur oder im Thermostaten bei 37° aufbewahrt, wurde gesunden Hühnern injiziert. Diese erwarben, ohne zu erkranken, völlige Immunität gegen eine nachfolgende virulente Infektion. Derselbe Effekt wurde mit frischem spirochätenhaltigen Serum erzielt, welches 5 bis 10 Minuten lang auf 55° erwärmt worden war. Marchoux & Salimbeni lassen die Frage offen, ob die immunisierende Wirkung den abgeschwächten Spirochäten, oder gewissen im Serum gelösten Substanzen, oder aber beiden Faktoren zuzuschreiben ist. Denn einerseits waren sowohl die vom Serum befreiten unbeweglichen Spirochätenleiber, als auch das filtrierte parasitenfreie Serum an sich imstande, Immunität zu verleihen. Andererseits erwies es sich, dass frisches infektiöses Serum 0 Minuten lang auf 55° erwärmt gänzlich inaktiv wird, während pirochätenfreies Serum, $^1/_4$ Stunde lang in der gleichen Weise behandelt, och einen bedingten Schutz verleiht, insofern, als ein Huhn, dem es ijiziert wurde, bei der nachfolgenden Infektion zwar keine Spirochäten n Blute erkennen ließ, aber dennoch in 2 Wochen an Kachexie zu runde ging.

Das Serum immuner Hühner, d. h. solcher, welche eine einmalige ıfektion überstanden haben, besitzt ausgesprochene präventive ähigkeiten und zwar sowohl, wenn es 48 Stunden vor dem virulenten [aterial, als auch, wenn es mit demselben in Mischung eingespritzt ird. Dahingegen haben Marchoux & Salimbeni an diesem Serum eine kurativen Eigenschaften konstatieren können. Levaditi ıt bei Bearbeitung dieser Frage zu folgenden Resultaten gekommen. pritzte er kranken Hühnern Immunserum in die Vene, so gingen sie ıst immer sehr schnell zu Grunde, weil sich bei ihnen im Blute große :hte Agglutinate von Spirochäten und Agglomerate weißer Blutörperchen bildeten, die durch Verschluss von Kapillaren die Funktion :benswichtiger Organe störten. Bei denjenigen kranken Tieren jedoch, elche eine geringe Serumdosis glücklich überstanden, trat die Krisis ach 3—4 Stunden und jedenfalls früher ein, als sie ohne therapeutischen ingriff zu erwarten stand. Sie unterschied sich zwar klinisch in nichts

von der spontanen Krisis, war aber dadurch ausgezeichnet, dass sie von Phagocytose (Makrophagen) im zirkulierenden Blute begleitet war.

Agglutination. Das Material zu den Experimenten wurde in der Weise gewonnen, dass von dem Blutserum kranker Hühner nur die oberen Schichten benutzt wurden, welche keine Spirochätenhaufen, sondern nur einzelne freibewegliche Exemplare enthielten. Die Mischung mit dem Serum immuner Hühner geschah zu gleichen Teilen. Zur Kontrolle dienten Mischungen mit physiologischer Kochsalzlösung und mit destilliertem Wasser, aber leider nicht mit normalem Hühnerserum. Beobachtungszeit im hängenden Tropfen — 1 Stunde. Immobilisation und Agglutination, aber ohne Zerfall in Körnchen und ohne Auflösung der Spirochäten, trat nur in den Gemischen mit Immunserum auf.

Litteratur.

Marchoux, E. & Salimbeni, A., La spirillose des poules. Ann. Pasteur, 1903, t. 17.
Levaditi, C., Contribution à l'étude de la spirillose des poules, ibid., 1904, t. 18.

IV. Rinderspirochaete.

Spirochaete Theileri.

Bisher ist die Rinderspirochaete erst 4mal zufällig im Blute von Rindern, welche in Afrika an anderen Blutparasiten litten, angetroffen worden*). Zum ersten Mal sah sie Theiler in Transvaal 1902 in spärlicher Zahl neben einer ebenfalls von ihm entdeckten pathogenen Trypanosomenart. Im folgenden Jahre fand er sie reichlicher im Blute zweier Rinder derselben Gegend, welche an der Pyrosomose »Redwater« zu Grunde gingen. Endlich hat Ziemann 1903 Spirochäten bei einem gleichfalls an Pyrosomose erkrankten Kalbe in Kamerun beobachtet. Beide Forscher haben ihre Nachrichten, Theiler auch seine Präparate an Laveran eingeschickt, dessen Berichten an die Pariser Akademie der Wissenschaften wir nachstehende Daten entnehmen.

Laveran nimmt an, dass den Spirochäten **pathogene Bedeutung** zukommt und spricht von einer Spirillose der Rinder. Hierbei stützt er sich auf den Umstand, dass bei einem der betreffenden Rinder die Pyrosomen vor dem Tode vollkommen geschwunden, bei dem anderen nur noch äußerst spärlich vorhanden waren, und ferner, dass Theiler bei der Sektion beider Tiere, außer den für Redwater charakteristischen Veränderungen, eine enorme Hydrämie mit Ergüssen in alle serösen Höhlen konstatieren konnte.

Im frischen Blut zeigen die Spirochäten sehr lebhafte und mannigfache **Eigenbewegungen**, welche, wie Theiler sich ausdrückt, nach allen Richtungen hin ausgeführt werden.

In getrockneten Präparaten gelingt die **Färbung** sehr gut nach der Methode von Laveran (Silberoxyd-Methylenblau, Eosin, Tannin), ferner

*) Nur der Vollständigkeit halber sei hier eine Mitteilung von Djatschenko erwähnt, welcher angiebt, bei einem an Hämoglobinurie leidenden und auf der Höhe der Krankheit getöteten Ochsen aus Milz und Leber Spirochäten auf den üblichen Nährmedien herausgezüchtet zu haben. Er legt diesen Mikroben nach der örtlichen (Kaukasus) Bezeichnung der Krankheit den Namen Spirillum Tschichir bei. Sowohl die Untersuchung selbst, als auch ihre Beschreibung sind dermaßen unzulänglich, dass es schlechterdings unmöglich ist, sich auch nur annähernd ein Bild davon zu machen, womit es der Untersuchende zu tun gehabt hat.

t Thionin, Karbolfuchsin, Anilinwassergentianaviolett, aber nicht nach ꝛAM.

Morphologisch tragen die Parasiten alle Merkmale der Spirochäten. ie Zahl der Windungen schwankt je nach der Länge des Individuums. ie Enden sind spitz ausgezogen. Die Länge der größten Exemplare :trägt 20—30 μ, ihre Breite im Mittelteil $^1/_4$—$^1/_3$ μ. Neben diesen pischen Spirochäten finden sich auch viele kleinere, welche bisweilen ır 8 μ lang sind und ein sehr verschiedenes Aussehen darbieten. Bald t die spiralige Form wohlerhalten, bald sind sie mehr oder weniger ɜstreckt und in mannigfacher Weise verbogen. Oft kommt durch die erbiegung eine so regelmäßige Kreisform zustande, dass die Deutung ɜs Bildes, wenn die Enden nicht hervorstarren, Schwierigkeiten bereiten önnte; es existiert aber eine Reihe von Uebergangsbildern. Einfache noten- und 8-Formen sind nicht selten. Geißeln lassen sich an den pirochäten durch Färbung nicht nachweisen.

Phagocytose hat LAVERAN an keinem der Präparate entdecken önnen. Die Zahl der Leukocyten war überhaupt nicht merklich verehrt.

Litteratur.

ɪVERAN, A., Au sujet de deux Trypanosomes des Bovidés du Transvaal. Compt. r. de l'Ac., 1902, t. 135. — Ders., Sur la spirillose des Bovidés; ibid., 1903, t. 136.

ɪATSCHENKO, E., Zur Frage über den Erreger der toxämischen Hämoglobinurie bei dem Vieh in Kuban (Russland). Centralbl. f. Bakt., 1. Th., 1904, Bd. 35, Orig.

XXVIII.

Staphylokokkenimmunität.

Von

Prof. M. Neisser
in Frankfurt a. M.

1. Aktive Immunität.

Bereits 1888 zeigten RICHET & HÉRICOURT[1], dass es eine aktive Staphylokokkenimmunität giebt, eine Thatsache, die seitdem vielfache Bestätigung erfahren hat. Es ist nicht besonders schwer, einem Tier durch allmähliche Gaben toter oder abgeschwächter Kulturen eine aktive Immunität gegenüber lebenden Staphylokokken und zwar gegenüber sehr großen Mengen zu verleihen. Allerdings ist bei jeder Staphylokokkenimmunisierung Geduld und nur langsames Vorwärtsschreiten geboten, wenn nicht die Tiere eingehen sollen. Auch dann kommen noch Todesfälle durch Amyloïddegeneration oder besonders leicht durch interkurrierende Seuchen vor: merkwürdig oft erkranken Staphylokokkenkaninchen an der Kaninchenbrustseuche. (Bezgl. der aktiven Immunität des Menschen sei auf den Abschnitt »Heilversuche« verwiesen.) Die bei der aktiven Immunität auftretenden Immunprodukte sollen im folgenden einzeln besprochen werden.

2. Das Antileukocidin.

Bald nach der Entdeckung des Leukocidins durch VAN DE VELDE[2] teilten DENYS & VAN DE VELDE[5] die Gewinnung eines Antileukocidins mit, über welches dann VAN DE VELDE[3] weitere Einzelheiten veröffentlichte. Danach gelang es durch subkutane Injektion von leukocidinhaltigem Pleuraexsudat (durch Injektion lebender Staphylokokken in die Brusthöhle von Kaninchen gewonnen), das zur Abtötung der Staphylokokken mit Aether versetzt war, bei Kaninchen ein starkes Antileukocidin zu erhalten, also ein Serum, das in kleinen Mengen die leukocide Wirkung des Staphylokokkengiftes neutralisierte.

Wird das zur Immunisierung verwendete, leukocidinhaltige Exsudat aber 1/2 Stunde lang auf 60° erhitzt, so ist es nicht möglich, damit die Entstehung eines Antileukocidins hervorzurufen. Weiterhin berichteten M. NEISSER & F. WECHSBERG[6] über Antileukocidin, das sie durch Immunisierung von Ziegen und Kaninchen (subkutan) mit älteren

ıhylokokken-Bouillonfiltraten erhalten hatten. Ueber die Methode Prüfung siehe Bd. III, S. 122. Es stellte sich bei diesen Versuchen us, dass alle pyogenen Aurei und Albi dasselbe Leukocidin produ-ɜn, so dass ein mit irgend einem Leukocidin gewonnenes Antileukoci-auf alle Leukocidine neutralisierend wirkt.

Ɩanche Normalsera (Pferd, Mensch) besitzen übrigens normaler-ıe einen erheblichen Gehalt an Antileukocidin, wie VAN DE VELDE[4] st nachwies. VAN DE VELDE titrierte das Serum eines normalen des, sowie das von 6 gegen Diphtherie, Tetanus u. s. w. immuni-ːen Pferden aus und fand, dass 1 Teil dieser Sera durchschnittlich ɩ,5 Teile Leukocidin zu neutralisieren vermag. Das Serum von taphylokokkenimmunpferden wirkte erheblich stärker, indem ein des Serums 15 bezw. 20 Teile Leukocidin neutralisierte. Zum Ver-ɔh sei eine Tabelle VAN DE VELDES wiedergegeben.

Kaninchenserum.

Normal	130	Teile neutralisieren	1	Teil	Leukocidin
»	150	» »	1	»	»
Mit Staphylokokken immunisiert	20	» »	1	»	»
	1	» »	1,5	»	»

Menschenserum.

mal	1	Teil neutralisiert	0,5	Teile	Leukocidin
	1	» »	3,5	»	»
hritis	1	» »	1,0	»	»
erkulose	1	» »	4,0	»	»
umonie	1	» »	2,0	»	»

Ausführliche Protokolle über Titrierungen normalen Menschen-ms, normalen Pferdeserums und Immunkaninchenserums geben ı M. NEISSER & F. WECHSBERG.

3. Das Antistaphylolysin.

R. KRAUS[7] hatte bereits gefunden, dass normales Pferdeserum die inchenblutkörperchen gegen die Staphylolysinwirkung zu schützen nöge. M. NEISSER & F. WECHSBERG zeigten dann die Spezifität dieses körpers und die erhebliche Menge desselben im normalen Pferde-m; manchmal vermag 0,01 ccm und weniger normales Pferdeserum ɜn die komplett lösende Dosis eines Staphylolysins völlig zu schützen. ıandelt sich hierbei augenscheinlich um einen im Laufe des Lebens ɔrbenen Antikörper, denn im Serum von jungen Pferden fand ich gar nicht oder nur spurweise (s. bei G. MÜLLER, Ueber Agglutinine ıaler Tiersera, Dissertation, Bern [Darmstadt] 1901). Auch normales ler- und Hammelserum enthält messbare Mengen von Antistaphylo-ı, andere normale Tiersera sind nur sehr schwach oder gar nicht ːsam. Von Interesse ist es, dass das normale Menschenserum aus-nslos erhebliche Mengen des Antistaphylolysins enthält, und dieser ıale Bestandteil des menschlichen Serums ist bei den einzelnen ɾiduen in sehr verschiedenen Mengen vorhanden, ohne dass bisher diesem Befunde weitere Schlüsse gezogen werden könnten. POLANO[10]

fand das mütterliche Serum etwas reicher an Antistaphylolysin als das kindliche. Nur, um eine ungefähre Größenordnung anzugeben, sei bemerkt, dass etwa 0,1 ccm normales Menschenserum die einfach komplett lösende Staphylolysindosis im allgemeinen völlig zu neutralisieren vermag. Für Auswertung menschlicher Sera zwecks vergleichender Untersuchung ist es notwendig ein gut konserviertes Standardserum als Vergleichsobjekt zu benutzen.

Ein künstliches Antistaphylolysin lässt sich immunisatorisch leicht beim Kaninchen und bei der Ziege durch subkutane (schlechter intravenöse, häufig gar nicht durch intraperitoneale) Einspritzung von Staphylolysin, oder aber durch Einspritzung lebender Staphylokokken hervorrufen, während Injektion von erhitztem Staphylolysin unwirksam ist. Das mit einem Staphylolysin erhaltene Antistaphylolysin neutralisiert alle von pyogenen Aureis. Albis[6] (und Citreis, OTTO[12], VEIEL[13]) produzierten Staphylolysine. Dass das Antistaphylolysin auch im lebenden Kaninchen Schutz gegen die Staphylokokkenhämolyse gewährt, haben R. KRAUS & ST. LUDWIG[5] nachgewiesen.

4. Agglutination.

Die Frage der Staphylokokkenagglutination ist in ausführlicher Weise erst verhältnismäßig spät (KOLLE & OTTO[11]) bearbeitet worden. Dass es eine spezifische Staphylokokkenagglutination überhaupt giebt, zeigte freilich schon 1897 LANDSTEINER[14], der unter 4 immunisierten Kaninchen von einem ein agglutinisierendes Serum erhielt. 1898 berichtete ferner SILVESTRINI[15] über Agglutination von Staphylokokken durch das Serum von Menschen, welche eine Staphylokokkeninfektion überstanden hatten. 1899 berichteten R. KRAUS & L. LÖW (Wien. klin. Woch., Nr. 5), dass manche Tiersera Staphylokokken agglutinieren, und dass normales Menschenserum häufig bis 1 : 100 agglutinierend wirkt. Ihre Versuche, durch Immunisierung künstliche Agglutinine hervorzurufen, ergaben inkonstante Resultate. 1901 veröffentlichten dann J. NICOLAS & LESIEUR[16] Versuche über Staphylokokkenagglutination. Das Serum einer immunisierten Ziege agglutinierte in der Menge $^1/_{30}$ bis $^1/_{50}$ ccm makroskopisch und mikroskopisch den zur Immunisierung benutzten Stamm, sowie noch einen anderen, hingegen 2 weitere nicht. Im März 1902 berichtete dann WRIGHT[17] über Steigerung des Agglutinationsvermögens menschlichen Serums durch Einspritzung toter Staphylokokkenkulturen.

An die Frage der spezifischen Differenzierung der verschiedenen Staphylokokkenarten mittels der Agglutinationsprüfung war man indessen nicht herangetreten, augenscheinlich, weil man an spezifische Verschiedenheiten der Staphylokokken nicht recht glaubte. Erst durch die Arbeit von M. NEISSER & F. WECHSBERG (s. III. Kap. Staphylokokken) wurde nachgewiesen, dass die pyogenen Aurei und Albi von den (augenscheinlich harmlosen) verbreiteten saprophytischen Aureis und Albis streng abzutrennen seien durch die Hämolysinbildung, die nur den pyogenen Staphylokokken zukommt.

In bester Weise wurde diese Anschauung bestätigt durch eine ausführliche Arbeit von KOLLE & OTTO[11]. Die Verfasser immunisierten Kaninchen mit sehr großen Mengen (bis zur einmaligen Verabreichung von 60 Agarkulturen) abgetöteter Staphylokokken intraperitoneal. Zwei auf

e Weise mit pyogenen Aureis erhaltenen Immunsera agglutinierten gelbe und weiße pyogene Staphylokokken in einer Verdünnung 00 bis 1:1200, gar nicht oder bis höchstens 1:30 gelbe oder le oder zitronengelbe nicht-pyogene Staphylokokkenarten. Normales inchenserum oder aber das Serum eines mit einem nicht-pyogenen nm immunisierten Kaninchens war wirkungslos. Interessant ist hier- dass die beiden »pyogenen« Sera in nicht gleicher Weise auf die elnen Stämme wirkten, dass z. B. 1 Stamm von dem einen Serum is 1 : 100, von dem zweiten Serum (III) bis 1 : 500, ein anderer nm aber von Serum I bis 1 : 400, von III nur bis 1 : 100 agglu- rt wurde. Es deutet dies, wie auch andere Beispiele aus den okollen dieser und anderer Autoren, auf eine Pluralität der Ag- inin auslösenden Staphylokokkenrezeptoren. Es dürfte sich deshalb fehlen, zur Immunisierung mehrere pyogene Staphylokokkenstämme chzeitig zu benutzen. Das mit dem nicht-pyogenen Stamme ge- nene Immunserum agglutinierte den homologen und einen hetero- n nicht-pyogenen Stamm, nicht aber sechs andere nicht-pyogene nme. Es erweisen also diese interessanten Befunde die von M. SSER & F. WECHSBERG gefundene Unität der pyogenen Aurei und i und deren Abtrennung von den nicht-pyogenen Arten auf dem ge der Agglutination, zeigen aber zugleich, dass die nicht-pyogenen n augenscheinlich unter sich wieder verschieden sind.

In einer folgenden Arbeit berichtet dann OTTO [12] über weitere Be- chtungen bei der Staphylokokkenagglutination. Es stand ihm ein gener Citreus zur Verfügung, der in seiner Hämolysin- und Leuko- nproduktion vollständig mit den pyogenen Aureis übereinstimmte, der auch durch ein mit einem pyogenen Aureus gewonnenes hoch- tiges Immunserum typisch agglutiniert wurde. Dieses Immunserum durch intravenöse Injektion toter Kulturen von Kaninchen gewonnen. Verfasser teilt auch mit, dass manche pyogenen Stämme im Ver- ch zu anderen »schwer« agglutiniert würden, so dass sie von einem m, das auf andere Stämme noch bis 1 : 1000 wirkt, nur bis 1 : 100 lutiniert würden. KOLLE & OTTO wandten das Verfahren der roskopischen Agglutination (in Röhrchen) an und halten die Ein- kungsdauer von 1/2 Stunde für ausreichend. Kurze Zeit darauf ver- ntlichte PRÖSCHER [19] seine unabhägig von diesen Autoren angestellten uche, zu denen er im wesentlichen meine Staphylokokkenstämme tzte. Er immunisierte Ziegen mit lebenden Kulturen und erhielt Serum vom Agglutinationstiter 1 : 2560. In einer späteren Arbeit [20] fiehlt Verfasser die intravenöse Einspritzung toter Kulturen bei gen und Pferden. In beiden Fällen gelang die Erzielung stark lutinierender Sera, mit denen dann dem Verfasser ebenfalls der hweis der Unität von pyogenen Aureis und Albis und ihrer Ver- edenheit von den nicht-pyogenen Arten gelang. Auch dieser Ver- er findet Verschiedenheiten im »Rezeptorenapparate« der einzelnen genen Stämme. Zur Agglutinationsprüfung verwandte er die Schäl- methode [21] bei schwacher Vergrößerung.

Neuestens hat VEIEL [13] eine große Anzahl von Staphylokokken- men, welche er aus chronischen Ekzemfällen gezüchtet hatte, unter- t. Sie erwiesen sich auf Grund der Hämolysinprüfung und der lutinationsproben als echte pyogene Aurei und Albi (ein pyogener us wurde ebenfalls gefunden). Als Immunisierungsmethode empfiehlt L nicht Intraperitonealeinspritzung, sondern die intravenöse Injek-

tion toter Staphylokokken bei Kaninchen. Als Agglutinationsmethode bevorzugt auch VEIEL die Schälchenmethode bei Verwendung von Bouillonkulturen (Einwirkungsdauer 1 Stunde[370]).

Analoge, bisher unpublizierte Versuche wurden seit langem durch Herrn Dr. AMBERGER (Chirurgische Abteilung des hiesigen Städtischen Krankenhauses, Oberarzt Professor REHN) und Herrn Dr. SHIGA in der bakteriologischen Abteilung des Kgl. Instituts für experimentelle Therapie zu Frankfurt a/M. ausgeführt. Ich hatte seit langer Zeit eine Ziege mit toten und lebenden Staphylokokken immunisiert, deren Serum von den erwähnten Herren ausführlich an vielen Stämmen geprüft wurde. Die vergleichsweise Ausführung der »Röhrchen«- und der »Schälchen«-Methode führte schließlich zur alleinigen Anwendung der letzteren. Diese Versuche führten zu den gleichen Resultaten, wie sie die erwähnten Autoren erhalten hatten. Nur zeigte sich einmal, dass die Ziege nicht das günstigste Immunisierobjekt für Staphylokokken ist, da manche Stämme auch von normalem Ziegenserum erheblich agglutiniert wurden (so z. B. 1 : 50, 1 : 200 und sogar 1 : 400). Demgegenüber steht freilich das Immunserum, das die pyogenen Stämme noch bis 1 : 3200 agglutinierte. Auf manche Stämme wirkte ferner das Immunserum auch nur bis 1 : 800; aber das waren gewöhnlich Stämme, welche von dem normalen Serum am schwächsten beeinflusst wurden (bis höchstens 1 : 50).

Die mehrfach erwähnte Rezeptorenpluralität und die dadurch bedingte Verschiedenheit der bei der Immunisierung entstehenden Agglutinine ging aufs deutlichste aus einem Versuch hervor, den Herr Dr. AMBERGER mit dem Serum eines Osteomyelitischen anstellte. Es handelte sich um eine chronische Osteomyelitis, welche von Herrn Prof. REHN operiert wurde. Zur Verfügung stand das Serum des Patienten und der aus dem Knochensequester isolierte Aureusstamm, der von dem Serum bis 1 : 200 agglutiniert wurde. (Von unserem Ziegenimmunserum wurde der Stamm noch bis 1 : 3200 agglutiniert.) Das Serum des Patienten agglutinierte nun noch 5 andere pyogene Stämme bis 1 : 200, einen weiteren Stamm noch bis 1 : 400, es blieb aber gegenüber 2 ferneren pyogenen Stämmen selbst bei 1 : 20 völlig wirkungslos. Und einer dieser letzteren Stämme war derjenige gewesen, der zur Immunisierung der Ziege gedient hatte! Resultate, die sich mit den hier entwickelten Vorstellungen vollständig decken, veröffentlichten neuerdings KLOPSTOCK & BOCKENHEIMER[36]. Sie bevorzugten zur Immunisierung die intravenöse Einspritzung toter Agarkulturen bei Kaninchen (1—4 Kulturen) und prüften nach der Röhrchenmethode. Auch sie fanden Agglutination ausschließlich der pyogenen (auf Hämolysinbildung mit positivem Erfolg geprüften) Stämme durch ein mit einem pyogenen Stamm hergestelltes Serum, andererseits aber auch Ausnahmen, indem manche pyogenen Stämme nicht deutlich oder gar nicht agglutiniert wurden. Sie fanden ferner deutliche Beweise von Verschiedenheiten der von den einzelnen Tieren gelieferten Agglutinine, die sie auf Partialrezeptoren zurückführen. Sie kündigen bereits die Herstellung eines polyvalenten Serums an.

Es folgt aus dem vorstehenden, dass die von M. NEISSER & F. WECHSBERG behauptete Abgrenzung von pyogenen und nicht-pyogenen Stämmen sicherlich zu Recht besteht, und dass (abgesehen von der Hämolysinprobe) das hochwertige Agglutininserum (KOLLE-OTTO) in den meisten Fällen die Zugehörigkeit eines Stammes zu den pyogenen Stämmen bejahen

oder verneinen kann. Man wird sich aber bei der Staphylokokkenagglutination der Pluralität der Agglutininrezeptoren bewusst bleiben müssen und deshalb nur zweifellos positive Resultate als beweisend ansehen können. Dazu ist aber die Herstellung eines hochwertigen Serums nötig, die wohl am besten durch monatelange intravenöse Behandlung von Pferden oder Kaninchen mit toten pyogenen Stämmen geschieht. Wahrscheinlich ist, wie erwähnt, die gleichzeitige Immunisierung mit mehreren pyogenen Stämmen vorteilhaft, vielleicht außerdem die Mischung mehrerer von verschiedenen Tierspecies mittels dieser Immunisierung gewonnener Sera. In jedem Falle sind Kontrollen ohne Serum und mit entprechenden Normalseris unbedingt nötig. Nur die in großen Verdünnungen auftretende spezifische Agglutination ist ausschlaggebend.

5. Baktericidie in vitro.

Schon 1894 hatte van de Velde[2] durch Plattenversuche nachgewiesen, dass Pleuraexsudate von Kaninchen (durch Injektion toter Staphylokokken gewonnen) eine starke baktericide Kraft gegenüber lebenden Staphylokokken besitzen, hatte auch festgestellt, dass die baktericide Wirkung nicht verloren ging, wenn die Leukocyten durch Zentrifugieren aus der Flüssigkeit entfernt waren. Und die baktericide Kraft der Exsudate war größer, als die des Serums derselben Tiere. Schattenfroh[22] hat dann in einer großen Reihe von Versuchen ebenfalls Baktericidie der Exsudate gefunden. Inaktiviertes Exsudat wirkte gar nicht. Aktives, durch Zentrifugieren von Leukocyten befreites Exsudat wirkte in diesen Versuchen schwächer als das aktive Vollexsudat. Und die Baktericidie seiner Exsudate wurde deutlicher, wenn er die Leukocyten durch mehrfaches Einfrieren und Auftauen abtötete und ihre baktericiden Stoffe dadurch frei machte. Dieser Autor machte selbst auf die Schwierigkeit der Staphylokokken-Baktericidieversuche aufmerksam, indem er auf die gelegentlich auftretende Haufenbildung, welche das Resultat der Zählung illusorisch macht, hinwies, indem er ferner fand, dass gelegentlich die Uebertragung der Staphylokokken in physiologische Kochsalzlösung genügt, um sie nicht mehr auskeimen zu lassen. Bail[23] fand dann stärkere Baktericidie, wenn er in Aleuronatexsudaten die Leukocyten durch Leukocidin abtötete oder schädigte, wobei es gleichgiltig war, ob die Leukocyten in der Flüssigkeit verblieben oder durch die Zentrifuge entfernt wurden. Die mit inaktiviertem Leukocidin behandelten Exsudate (in denen also die Leukocyten nicht geschädigt waren) erwiesen sich als schwach baktericid und als fast unwirksam, wenn die Leukocyten durch Zentrifugieren entfernt waren. van de Velde[21] wies dann in Bestätigung der älteren Arbeiten von Buchner[24] und Hahn[25], sowie der erwähnten von Schattenfroh & Bail nach, dass die Leukocyten bei ihrem durch Zusatz von Aqua dest. oder Hundeserum erfolgenden Tode ebenfalls baktericide Stoffe frei werden lassen. Da van de Velde als Aufschwemmungsflüssigkeit der Leukocyten nicht physiologische Kochsalzlösung, sondern inaktiviertes Kaninchenserum benutzte, so wird man heutigen Tages daran denken dürfen, dass in diesem Kaninchenserum Immunkörper (Ambozeptoren) für die Staphylokokken vorhanden waren, welche durch die aus den Leukocyten extrahierten Komplemente komplettiert wurden. In Uebereinstimmung mit dieser Vorstellung stehen die älteren Angaben von

Hahn, welcher nachwies, dass die Mischung von Kaninchenserum und Aleuronatexsudat (mehrfach gefroren und aufgetaut) baktericid wirkte, wenngleich freilich dieses Resultat in manchen Versuchen nicht deutlich war. Laschtschenko[26] hat ebenfalls ausführliche Versuche mit Exsudaten angestellt und fand in voller Bestätigung von van de Velde, dass man aus lebenden oder toten Kaninchenleukocyten durch inaktive oder aktive Normalsera verschiedener Tiere (zumal Kaninchen, Hund, Pferd u. s. w.) Stoffe extrahieren kann, welche das extrahierende Normalserum zu einem baktericiden machen. Trommsdorff[27] erhielt weniger gleichmäßige Resultate, fand aber auch Extrakte lebender oder toter Kaninchenleukocyten in Verbindung mit manchen Aktiv- oder Inaktivseris baktericid. Neuere Versuche wären am Platze, um aufzuklären, ob es sich in diesen Versuchen wirklich um das Zusammenwirken von Komplement (Leukocytenextrakte) und Ambozeptor (normales Inaktivserum) handelt. Schließlich sei erwähnt, dass v. Lingelsheim[28] ebenfalls Keimabnahme der in aktive Exsudate übertragenen Staphylokokken fand, aber geneigt ist, diese Erscheinung im wesentlichen auf Agglutination (und dadurch nur vorgetäuschte Keimabnahme) zu beziehen.

Schon seit Beginn der experimentellen Immunitätslehre (Nuttal[29]) sind baktericide Versuche mit Serum gegenüber den Staphylokokken angestellt worden, ohne dass indessen erhebliche Werte gefunden sind. Berücksichtigt man die so verschiedene Resistenz, welche gerade verschiedene Staphylokokkenstämme den gewöhnlichen chemischen Desinfektionsmitteln entgegensetzen, so wird man sich nicht wundern, in der Litteratur sehr abweichenden Angaben über Serumbaktericidie zu begegnen. Dazu kommt, dass vielfach nur kleine Einsaaten benutzt worden sind, aus deren Verringerung aber weitgehende Schlüsse nicht gezogen werden dürfen (s. z. B. M. Neisser, Methodik des baktericiden Reagenzglasversuches[6a]). Bezüglich des normalen Menschenserums liegen eine Anzahl Angaben vor, welche zeigen, dass ihm erhebliche baktericide Wirkungen nicht zukommen (White[30], 17 Fälle, Wright & Windsor[18], Kostanetzki[31], der gar keine baktericide Wirkung fand, schließlich Wright[17], der auch nach Einspritzung toter Staphylokokken beim Menschen keine baktericide Wirkung fand). Demgegenüber steht die Angabe von S. Flexner[32], der über nicht unerhebliche Baktericidie menschlicher Sera berichtete, welche bei 6 chronisch Kranken fehlte. Merkwürdige Befunde veröffentlichte Idelsohn[33]. Nach ihm soll normales Menschenserum den Staphylokokken gegenüber stets baktericid sein, das Serum von Paralytikern aber gewöhnlich nicht-baktericid; und es will ihm dieser Befund fast als für die Paralyse spezifisch erscheinen.

Auch normales Kaninchenserum ist ohne jede erhebliche baktericide Wirkung, wie aus vielen Arbeiten, z. B. der von Hahn[25] hervorgeht.

Aber auch die bisher gewonnenen Immunsera haben in vitro baktericide Eigenschaften nicht erkennen lassen, auch wenn sie, wie die Sera von v. Lingelsheim[18] und Pröscher[20] im Tierversuch einen sehr deutlichen Schutzwert besaßen. Vollständig in Uebereinstimmung damit stehen meine eigenen Versuche, die ich seit mehreren Jahren mit dem Serum einer monate- und jahrelang mit lebenden Staphylokokken vorbehandelten Ziege angestellt habe. Auch dieses Serum zeigte trotz hohen Agglutinintiters und deutlichen Gehaltes an Schutzkörpern bisher niemals in vitro bemerkenswerte baktericide Eigenschaften. Es wurden auch vielfältige Versuche gemacht, dieses Immunserum durch aktive Normal-

sera zu komplettieren, aber auch diese Versuche waren ergebnislos. Dasselbe fand PRÖSCHER, dessen Immunserum durch die verschiedensten Normalsera ebenfalls nicht komplettiert wurde.

6. Phagocytose.

Die Aufnahme der Staphylokokken durch Phagocyten lässt sich im Tierversuche leicht zeigen, und schon 1889 hatte R. KIRCH[34] unter RIBBERTS Leitung die Aufnahme der in das Gewebe eingebrachten Staphylokokken durch die Leukocyten berichtet, worüber 1890 RIBBERT[35] selbst ausführlichere Mitteilungen machte. SCHATTENFROH[22] veröffentlichte dann ebenfalls, dass bei Einverleibung virulenter, abgeschwächter oder toter Staphylokokken unter die Haut in die Brust- oder Bauchhöhle von Meerschweinchen stets massenhafte Auswanderung der Leukocyten und äußerst lebhafte Phagocytose auftrete. Schon nach $^1/_2$ Stunde sind viele Staphylokokken eingeschlossen und nach 4—5 Stunden ist der Höhepunkt erreicht. Neuerdings hat dann PRÖSCHER[20] Mitteilung auf Staphylokokkenphagocytose gemacht. Er injizierte Meerschweinchen, Mäusen und Kaninchen zuerst sein Staphylokokkenimmunserum (Ziege) und nach 24 Stunden lebende Staphylokokken intraperitoneal. Die Kontrolltiere erhielten statt des Immunserums das Serum normaler Ziegen:

»Entnimmt man nun nach 30 Minuten den immunisierten wie den mit normalem Ziegenserum vorbehandelten Tieren etwas Exsudat aus der Bauchhöhle und untersucht dasselbe mikroskopisch (im hängenden Tropfen oder Trockenpräparat), so findet man, dass bei den immunisierten Tieren sämtliche Staphylokokken von vorwiegend großen mononukleären Leukocyten aufgenommen sind, polynukleäre Zellen sind nach dieser Zeit nur spärlich vorhanden. Bei den mit normalem Ziegenserum vorbehandelten Tieren findet man ebenfalls eine mäßig starke Leukocytose, aber die größte Mehrzahl der Staphylokokken liegt noch frei im Exsudat, nur wenige sind von den Leukocyten aufgenommen. Nach ca. 1 Stunde sind bei den immunisierten Tieren die mit Staphylokokken beladenen großen mononukleären Zellen verschwunden und man findet jetzt zahlreich polynukleäre Zellen, die zum Teil noch mit Staphylokokken angefüllt sind. Nach Ablauf von 24 Stunden ist die Leukocytose fast vollkommen verschwunden und ist nur noch ein spärliches Exsudat mit wenig Leukocyten vorhanden.«

Dieser Autor meint ferner, dass die Phagocytose auch insofern als Maßstab der Staphylokokkenvirulenz zu verwenden sei, als die Phagocytose um so lebhafter auftritt, je weniger virulent der Staphylokokkenstamm ist.

7. Heilversuche.

Die ersten Heilversuche, die ja überhaupt die ersten Heilversuche auf dem Wege der passiven Immunität sind, stammen bekanntlich von RICHET & HÉRICOURT[1], welche Kaninchen mit dem defibrinierten Blute eines mit Staphylokokken geimpften Hundes gegen eine Staphylokokkeninfektion zu schützen vermochten. Die fortschreitende Bearbeitung dieses Gebietes hat auch heute noch nicht zu endgiltigen befriedigenden Resultaten geführt. Die theoretischen Grundlagen scheinen indessen gegeben

zu sein. Einmal nämlich ist durch CANON[37] und besonders durch PETERSEN[38] erwiesen, dass im Serum von Personen, welche Staphylomykosen überstanden haben, Schutzstoffe nachweisbar sind, welche bei intravenöser oder intraperitonealer Einverleibung Kaninchen gegen die 24 Stunden später erfolgende Infektion mit lebenden Staphylokokken 2fache Dosis letalis schützen. Dann aber liegen doch bereits eine Anzahl Tierversuche vor, welche den schützenden Einfluss eines hochwertigen Staphylokokkenimmunserums am Tier erweisen. Es seien dabei von den vielen Versuchen, welche die Litteratur aufweist, nur wenige angeführt, denn v. LINGELSHEIM[25] hat recht, wenn er S. 87 schreibt: »Zahlreich sind dann die Versuche, Tiere zu immunisieren und von ihnen wirksame Schutzkörper zu erhalten. Zahlreich sind vor allem auch die Methoden, nach denen dieser Zweck erstrebt wurde. Man kann fast sagen, dass hier jede theoretisch denkbare Möglichkeit einmal von irgend einem Experimentator in die Praxis umzusetzen versucht wurde.« Und im Anschluss daran stellt v. LINGELSHEIM diese vielfachen Versuche und die verschiedenen Immunisierungsverfahren in übersichtlicher Weise zusammen. Hier sei aus der großen Zahl der vorliegenden Versuche zunächst eine Angabe von CAPMAN[39] erwähnt, wonach das Serum von Staphylokokkenimmuntieren erst 14 Tage bis 3 Wochen nach der letzten Immunisierung entnommen werden darf, wofern es nicht noch giftige Anteile enthalten soll, eine Thatsache, wofür bezüglich anderer Sera (Streptokokken-, Influenzabazillenserum) analoge Angaben in der Litteratur vorliegen. Man wird sich also bei der Herstellung eines Staphylokokkenserums stets dieser CAPMANschen Angabe erinnern müssen. Weiterhin scheint aus den Litteraturangaben hervorzugehen, dass zur Erzielung eines hochwertigen Staphylokokkenserums die Einspritzung von lebenden Vollkulturen nötig ist. Die intravenöse Einverleibung (bei Ziegen oder Pferden) ist vielleicht die zweckmäßigste Art der Immunisierung. Um lebende virulente Kulturen ohne Schaden einspritzen zu können, wird man anfangs mit abgetöteten, allenfalls mit abgeschwächten Kulturen beginnen, und die frische Agarkultur wird geeigneter sein als die alte Bouillonkultur, welche ihrerseits wieder zur Erzielung starker Antitoxine vorzuziehen ist. Wieweit Immunisierung mit mehreren Stämmen, oder Mischung mehrerer von verschiedenen Tierspecies gewonnener Sera vorteilhaft ist, lässt sich aus den Litteraturangaben nicht ersehen. Ein zweckmäßiges Verfahren scheint v. LINGELSHEIM benutzt zu haben, indem er augenscheinlich mit zerriebenen Kokkenleibern immunisierte. 0,1—0,2 ccm seines so erzielten Serums, subkutan einer Maus verabreicht, schützten gegen die 2 Stunden später intraperitoneal gegebene, sonst in 8—12 Stunden tötende Dosis. Wurde auch das Serum intraperitoneal verabreicht, und erfolgte die Staphylokokkeninfektion erst 24 Stunden nachher, so schützten meistens schon 0,02—0,03 ccm.

Auch PETERSEN hatte wirksame Staphylokokkensera an Kaninchen und Ziegen hergestellt und sie an Mäusen und Kaninchen erprobt. Auch er erhielt die gleichmäßigsten Resultate und größere Wirksamkeit, wenn das Immunserum 24 Stunden vor der Kokkeninfektion gegeben wurde. Schließlich hat dann PRÖSCHER über ein im Tierversuch sehr wirksames Staphyloserum berichtet. Er prüfte das Serum an Kaninchen und wählt die Prüfungsdosis der Kultur so, dass sie bei intravenöser Einspritzung Kaninchen von 2000—3000 g innerhalb 2, höchstens 3 Tage tötet, zu welchem Zwecke er 0,5 ccm einer virulenten Bouillonkultur nötig hatte. Das Serum wird subkutan, die Kultur 24 Stunden später intravenös ver-

abreicht. Auf diese Weise vermag er mit 1,5 ccm seines Ziegenimmunserums und 1,0 ccm seines Pferdeimmunserums Kaninchen gegen die akut tödliche Dosis zu schützen. Gleichzeitige Injektion von Serum und Kultur oder intravenöse Einverleibung des Serums waren nicht vorteilhaft, Heilung nach erfolgter Infektion mit dem Serum auch in großen Mengen nicht möglich.

Erwähnt sei zum Schluss noch der interessante Versuch von WRIGHT[17], welcher lokalisierte Staphyloinfektionen mit Einspritzung toter Staphylokokken behandelte und damit günstige Erfolge erzielt haben will. Dieser Versuch ist wohl in Analogie mit der Tuberkulinbehandlung Tuberkulöser angestellt worden.

Wie ersichtlich, haben die bisher erzielten Resultate zu einem günstigen praktischen Resultate noch nicht geführt, und die in der Litteratur vorliegenden Angaben über günstige Wirkung der Staphylosera beim Menschen sind mit Reserve aufzunehmen. Ja es kann überhaupt fraglich erscheinen, ob ein Staphylokokkenserum jemals erhebliche praktische Bedeutung gewinnen wird, denn als Prophylaktikum vor einer Operation wird es von chirurgischer Seite nicht leicht verwendet werden. Demgegenüber sei betont, dass die Staphylokokkensepsis nicht so selten ist und immer häufiger in Kliniken und Krankenhäusern bakteriologisch diagnostiziert wird. Und ebenso lehrt die bakteriologische Erfahrung, dass septische Doppelinfektionen von Streptokokken und Staphylokokken nicht so selten sind. In diesen Fällen würde es in Frage kommen, eine Mischung von Streptokokkenserum und Staphylokokkenserum in Anwendung zu bringen.

Litteratur.

[1] RICHET & HÉRICOURT, Compt. r. de l'acad. d. scienc., 1888, t. 107, p. 750. — [2] VAN DE VELDE, La Cellule, 1894, t. 10. — [2a] Ders., Centralbl. f. Bakt., Bd. 23. — [3] Ders., Ann. Pasteur, t. 10. — [4] Ders., Presse médicale, 1900, Nr. 1. — [5] DENYS & V. D. VELDE, La Cellule, t. 11. — [6] M. NEISSER & F. WECHSBERG, Ztschr. f. Hyg., 1901, Bd. 36. — [6a] M. NEISSER, bei EHRLICH, Gesammelte Abhandlungen. Hirschwald 1904. — [7] R. KRAUS, Wiener klin. Woch., 1900, Nr. 3. — [8] R. KRAUS & ST. LUDWIG, ebd., 1902, Nr. 15. — [9] R. KRAUS & L. LÖW, ebd., 1899, Nr. 5. — [10] POLANO, Habilitationsschrift 1904, Würzburg. — [11] KOLLE & OTTO, Ztschr. f. Hyg., Bd. 41, 1902. — [12] OTTO, Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. Origin., 1903, Bd. 34. — [13] VEIEL, Münch. med. Woch., 1904, Nr. 1. — [14] LANDSTEINER, Wiener klin. Woch., 1897, Nr. 19, ref. Hyg. Rundsch., 1898. — [15] SILVESTRINI, ref. Baumgarten Jahresber., 1898. — [16] J. NICOLAS & CH. LESIEUR, Sem. médicale, 1901, p. 37. — [17] WRIGHT, Lancet, 1902 (März), ref. Centralbl. f. Bakt., 1902, 1. Abt. Referate, Bd. 31, S. 546. — [18] WRIGHT & WINDSOR, Journ. of Hyg., Cambridge, 1902, vol. 2. — [19] PRÖSCHER, Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 11. — [20] Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. Origin., 1903, Bd. 34. — [21] Ders., ebd., 1902, Bd. 31. — [22] SCHATTENFROH, Arch. f. Hyg., 1887, Bd. 31. — [23] BAIL, ebd., 1898, Bd. 32. — [24] BUCHNER, Münch. med. Woch., 1894. — [25] HAHN, Arch. f. Hyg., 1895, Bd. 25. — [26] LASCHTSCHENKO, ebd., 1900, Bd. 37. — [27] TROMMSDORF, Arch. f. Hyg., 1901, Bd. 40. — [28] v. LINGELSHEIM, Aetiolog. etc. der Staphylokokkeninfektion. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1900. — [29] NUTTALL, Ztschr. f. Hyg., 1888, Bd. 4. — [30] WHITE, ref. Hyg. Rundschau, 1898. — [31] KOSTANETZKI, Ref. Centralbl. f. Bakt., 1. Abt. Referate, 1902, Bd. 31. — [32] S. FLEXNER, Journ. of experim. med., 1, p. 576. — [33] IDELSOHN, Ref. Centralbl. f. Bakt., I. Abt., 1899, Bd. 26. — [34] R. KIRCH, In.-Diss. Bonn 1889. — [35] RIBBERT, Deutsche med. Woch., 1890. — [36] KLOPSTOCK & BOCKENHEIMER, Arch. f. klin. Chirurg., 1904, Bd. 77, p. 323. — [37] CANON, Deutsche Ztschr. f. Chirurg., 1895, Bd. 40. — [38] PETERSEN, Beiträge zur klin. Chirurg., Bd. 19. — [39] CAPMAN, citirt nach Raoult-Deslongchamps Paris, Steinheil 1897.

XXIX.

Immunität bei Gonorrhoe.

Von

Dr. W. Scholtz,

Privatdozent in Königsberg i. Pr.

Der Gonococcus Neisser ist einzig und allein für den Menschen infektiös; alle Tiere verfügen dem Gonococcus gegenüber über eine angeborene Immunität. Die mannigfachen Versuche, Tiere mit Gonokokken zu infizieren, sind fehlgeschlagen und die vereinzelten Angaben über erfolgreiche Impfungen von Tieren mit Gonokokken — z. B. der Conjunctiva von jungen Kaninchen (HELLER) — haben bei Nachprüfungen keine Bestätigung gefunden (NIKOLAISEN, DE CHRISTMAS, SCHÄFFER, GROSZ & KRAUS u. a.). Beim Menschen ist der Gonococcus bekanntlich vorwiegend Schleimhautparasit und die verschiedenen Schleimhäute sind dabei recht verschieden empfänglich, oder, anders ausgedrückt, einige Schleimhäute besitzen eine relative Immunität gegenüber dem Gonococcus. Die Empfänglichkeit scheint dabei wesentlich von der Art des Schleimhautepithels abhängig zu sein derart, dass Schleimhäute mit Plattenepithel im allgemeinen weniger empfänglich als Schleimhäute mit Zylinderepithel sind. Hierauf ist es wohl auch zurückzuführen, dass z. B. die Vaginalschleimhaut beim Kinde hochempfänglich, bei der Frau so gut wie immun ist. (Vgl. Bd. III, S. 175.)

Vom Vorkommen einer richtigen, erworbenen Immunität des Menschen gegen lokale oder allgemeine Infektion mit Gonokokken durch Ueberstehen der Krankheit ist dagegen nichts bekannt.

Dass das Ueberstehen eines Trippers nicht vor einer neuen Infektion der Harnröhre schützt, weiß jeder Laie, und ebenso ist es durch die klinische Beobachtung außer Zweifel gestellt, dass nach Ablauf einer gonorrhoïschen Allgemeininfektion alle Schleimhäute gleich empfänglich für Gonokokken bleiben wie vorher und auch neue Infektionen des ganzen Körpers sofort wieder auftreten können. Dagegen enthält oder produziert der Gonococcus Giftstoffe, für welche Menschen und verschiedene Tiere, vor allem Meerschweinchen, Mäuse, Kaninchen und Ziegen empfänglich sind und gegen welche nach der Angabe einzelner Forscher eine Immunisierung möglich ist.

Freilich gehen die Ansichten über die Art der Giftstoffe selbst und ihre Wirkung noch vielfach auseinander.

Während Wassermann, Nicolaysen, Scholtz, Cantani u. a. der Ansicht sind, dass das Gift in den Gonokokkenleibern selbst enthalten sei, es sich mithin um ein Bakterienproteïn handle, berichtet de Christmas, dass die Gonokokken ein echtes Toxin produzieren. (Näheres Bd. III, S. 174.)

Während eine Immunisierung gegen diese Giftstoffe den meisten Autoren (Wassermann, Wertheim u. a.) weder bei Menschen noch bei Tieren gelungen ist, haben Mendez und Calvino und besonders de Christmas mitgeteilt, dass es ihnen nicht nur geglückt sei, Tiere, besonders Kaninchen und Ziegen, gegen das Gonokokkengift zu immunisieren, sondern dass derartige immunisierte Tiere sogar ein gegen das Gonokokkengift wirksames Immunserum liefern.

Zur Immunisierung verwandte de Christmas ältere durch Filtrierpapier oder Filter von Infusorienerde filtrierte Kulturen auf flüssigen Nährböden. Da aber in der üblichen Ascitesbouillon im Verhältnis 1 : 3 nur wenig Toxin gebildet wird, suchte de Christmas durch Veränderung des Nährbodens die Toxinproduktion zu erhöhen. Am meisten Toxin wurde in einer peptonfreien, dabei stark eiweißhaltigen Bouillon (75% Ascites und 25% Bouillon) gebildet.

Die Wirksamkeit des Toxins wurde an jungen Meerschweinchen mittels intracerebraler Injektion festgestellt, da sich ergeben hatte, dass das Gonokokkengift auf diese Weise am zuverlässigsten und stärksten wirkt.

Als Dosis letalis minima für Meerschweinchen von 250—300 g fand de Christmas $^{1}/_{250}$ bis $^{1}/_{500}$ ccm der oben beschriebenen Kulturflüssigkeit. Die betreffende Toxinmenge wurde stets durch physiologische Kochsalzlösung auf 0,05 ccm aufgefüllt und nur 2—3 mm tief in die Gehirnmasse einer Hemisphäre injiziert.

Kontrollversuche zeigten, dass normales Serum noch in Mengen von 0,25 ccm in dieser Weise in das Gehirn eingespritzt keinerlei Reaktion hervorrief.

Bei intracerebraler Injektion des Giftes blieben die Meerschweinchen 4—5 Stunden zunächst ganz munter; dann stellten sich krampfhafte Zuckungen und Lähmungserscheinungen ein und innerhalb 12—24 Stunden gingen die Tiere zu Grunde.

Die Immunisierung gegen dieses Toxin nahm de Christmas hauptsächlich an Ziegen vor, denen große Toxinmengen in steigender Dosis subkutan injiziert wurden.

Nach monatelanger Vorbehandlung zeigte das Serum der so behandelten Tiere ziemlich erhebliche antitoxische Kraft.

Bei vorheriger Mischung des Serum mit dem Toxin wurde eine vollständige »Neutralisation« einer mehrfach tödlichen Giftdosis erzielt, so dass bei intracerebraler Injektion der Mischung absolut kein Effekt eintrat. Im Maximum vermochten 0,5 ccm des Serums dabei 10 ccm Gift = der 5000fach tödlichen Dosis unwirksam zu machen. Allerdings musste die Mischung von Serum und Toxin im Gegensatz zu anderen Antiseren stets erst 3—4 Stunden bei 15° C stehen, wenn das Gift vollständig unschädlich gemacht werden sollte.

Auch bei Injektion des Serums in die eine Gehirnhemisphäre und gleichzeitiger oder einige Stunden darauf folgender Einspritzung der doppelt tödlichen Dosis des Giftes in die andere Hirnhälfte gelang es die Tiere vor dem Tode zu retten. Allerdings waren hierzu weit größere Serumdosen nötig und die Tiere machten stets eine schwere Erkrankung

durch. Ebenso verhielt es sich bei intravenöser Injektion des Serums. In diesem Falle wurde überdies nur durch vorherige Einspritzung des Serums ein Effekt erzielt.

Bei gleichzeitiger Injektion von Serum und Gift in die beiden Gehirnhemisphären vermochten 0,05 ccm Serum gegen die doppelt tödliche Dosis Gift (0,004 ccm) noch zu schützen; bei intravenöser Einspritzung des Serums 20 Stunden vor Einverleibung des Giftes war 1 ccm Serum nötig, um 0,01 ccm Toxin zu paralysieren. Kontrollversuche mit normalem Ziegenserum ergaben in allen diesen Fällen ein negatives Resultat. Nie gelang es bei bereits ausgebrochenen Krankheitserscheinungen, selbst durch Injektion großer Serummengen einen heilenden Einfluss auszuüben. Ferner war die Immunität der Tiere nach Seruminjektionen nur außerordentlich vorübergehend und 48 Stunden nach der Serumeinspritzung bereits wieder erloschen.

Eine aktive Immunität bei Meerschweinchen durch intracerebrale Giftinjektion konnte DE CHRISTMAS nur sehr schwer erzielen, da es schwierig war, eine krankmachende, aber nicht tödliche Giftdosis zu finden. Gelang es aber, so erwiesen sich solche Tiere im ganzen Gehirn als stark immunisiert.

Bei der Besprechung der Immunität gegen Gonorrhoe müssen schließlich die Verhältnisse bei der chronischen Gonorrhoe nochmals kurz berührt werden.

Bei der chronischen Gonorrhoe vegetieren bekanntlich noch spärliche Gonokokken auf und in der Schleimhaut, ohne sich im allgemeinen stärker zu vermehren und lebhaftere Entzündungserscheinungen hervorzurufen. Die Gonokokken verhalten sich in solchen Fällen mehr wie Saprophyten. Es ließen sich diese Verhältnisse sehr wohl durch eine Virulenzabschwächung der Gonokokken erklären, aber das Experiment spricht nicht sehr für diese Annahme, denn durch Uebertragung der Gonokokken von einer chronischen Gonorrhoe auf eine gesunde Harnröhre resultiert fast stets wieder eine akute Gonorrhoe. Eine leichte Virulenzabschwächung oder Abnahme der Wachstumsenergie der Gonokokken scheint bei chronischen Gonorrhöen allerdings doch vorzuliegen, da Ueberimpfungen solcher Gonokokken auf normale Harnröhren doch nicht so prompt zu haften pflegen und die Kulturen nach WASSERMANN nicht so schnell angehen wie bei Verimpfung von Gonokokken aus akuten Gonorrhoefällen.

Anderseits ließe sich der Zustand bei der chronischen Gonorrhoe durch eine lokale Unempfänglichkeit der Schleimhaut erklären, da eine allgemeine Immunität, wie früher erwähnt, bei der Gonorrhoe nicht eintritt.

Allerdings würde es sich dabei nicht um eine Immunität im eigentlichen Sinne handeln, sondern nur um eine Veränderung der Schleimhaut infolge der Erkrankung (Bildung von Plattenepithel), durch welche den Gonokokken das Fortkommen auf der Schleimhaut erschwert würde es würde also eine Verschlechterung des Nährbodens vorliegen. Auch diese Annahme wird durch das Experiment nur teilweise bestätigt, da durch Verimpfung von Gonokokken fremder Provenienz auf die Harnröhre von Patienten mit chronischer Gonorrhoe meist wieder eine akute Gonorrhoe hervorgerufen wird. Die Patienten werden, wie man sich ausdrückt, »superinfiziert« (JADASSOHN, FINGER, WERTHEIM). Den angeführten Beobachtungen zufolge werden wir also die eigenartigen

ltnisse bei der chronischen Gonorrhoe durch zwei zusammen-
nde Faktoren, eine verminderte Wachstumsenergie der Gonokokken
eine Verschlechterung des Nährbodens zu erklären haben; eine
che Immunität im strengen Sinne des Wortes liegt bei der chro-
n Gonorrhoe jedenfalls nicht vor.

Litteratur.

NI, Rif. med., 1899, Bd. 15.
RISTMAS, Ann. Past., 1899 et 1900.
R, Arch. f. Dermatol., 1895.
& KRAUS, Arch. f. Dermatol., 1898, Bd. 45, S. 329.
R, Charité-Ann., 1896, Jahrg. 21.
SOHN, Baumgartens Jahresb., 1897—1900.
Z & CALVINO, Rev. de la soc. méd. argent., 1898.
AYSEN, Centralbl. f. Bakt., 1896, S, 305.
FER, Fortschritte d. Med., 1896.
TZ, Arch. f. Dermatol., 1899.
RMANN, Berl. klin. Woch., 1896, S. 685 u. Ztschr. f. Hyg., 1898, Bd. 27.
IEIM, Wiener klin. Woch., 1894 u. Berl. klin. Woch., 1899.

XXX.

Pneumokokkenimmunität.

Von

A. Weichselbaum

in Wien.

1. Einleitung.

Bekanntlich teilt man die Immunität in eine angeborene und in eine erworbene ein und letztere zunächst wieder in eine natürliche und in eine künstliche und diese endlich noch in eine aktive und in eine passive Immunität. Wir werden also im folgenden die ebengenannten Arten von Immunität gegen die durch den Diplococcus pneumoniae verursachten Erkrankungen zu besprechen haben.

Was zunächst die natürliche Immunität oder die Resistenz gegen die durch den Dipl. pneum. erzeugten Affektionen betrifft, so ist hierüber sehr wenig Sicheres bekannt.

Bezüglich der Tierklassen ist durch Experimente festgestellt, dass einzelne derselben, wie Hühner und Tauben, von Haus aus gegen künstliche Infektionen mit dem Dipl. pneum. vollständig immun sind. Ferner ist festgestellt worden, dass andere Tiere, wie Meerschweinchen, Ratten, Hunde, Katzen und Schafe gegen die erwähnte Art von Infektion zwar nicht vollständig immun, aber doch relativ wenig empfänglich sind, und zwar gilt dies wieder von älteren Tieren mehr, als von jüngeren Tieren.

Was den Menschen betrifft, so wird auch er im allgemeinen als nicht sehr empfänglich für die Infektion mit dem Dipl. pneum. angesehen. G. & F. KLEMPERER[1] hatten sich selbst eine für Kaninchen tödliche Dosis einer Kultur des Dipl. pneum. unter die Haut eingespritzt, worauf nur einer von beiden mit einer sehr geringen, lokalen Anschwellung und ganz leichten Allgemeinerscheinungen reagierte.

Selbstverständlich darf man aus einem solchen vereinzelten Experimente noch keine weitgehenden Schlüsse ziehen, weder in Bezug auf die Resistenz des Menschen überhaupt, noch auf etwaige Unterschiede in der Resistenz bei den einzelnen Individuen gegenüber dem Dipl. pneum. Dass aber solche Unterschiede in Wirklichkeit bestehen dürften, kann aus der Erfahrung entnommen werden, welche lehrt, dass nach Einwirkung einer bestimmten Schädlichkeit, z. B. einer Erkältung, auf eine Anzahl von Individuen nur einzelne derselben mit einer Lungenentzündung reagieren.

Ebenso können wir aus Analogie mit anderen bakteriellen Krankheiten annehmen, dass der bei einem bestimmten Individuum vorhandene Grad von Resistenz gegen Infektionen mit dem Dipl. pneum. Schwankungen unterworfen sein wird.

2. Erworbene Immunität.

Was die erworbene Immunität des Menschen gegenüber den Pneumokokkenerkrankungen betrifft, so müssen wir, wie schon früher gesagt wurde, eine natürliche und eine künstliche Immunität unterscheiden.

Bezüglich der ersteren Art von erworbener Immunität des Menschen sind unsere Kenntnisse auch ziemlich spärlich und nicht eindeutig oder feststehend und beschränken sich überdies fast nur auf die Pneumonie.

Bezüglich dieser Krankheit liegen nun klinische Beobachtungen vor, denen zufolge Personen, sowohl Kinder als Erwachsene, wiederholt und zwar in verschiedenen Zeiträumen von Pneumonie befallen worden waren. So giebt GRISOLLE[2] an, dass unter 174 von ihm beobachteten Pneumonikern 94 schon vorher 1—8 mal eine Lungenentzündung überstanden hatten, wobei der Zeitraum zwischen den einzelnen Erkrankungen meist 3—5 Jahre betrug.

Nach RIESELLE[3] sind unter 100 Pneumonikern ca. 50 Ersterkrankte und 32 Zweiterkrankte, während die übrigen 3mal oder noch öfters an Pneumonie erkrankt sind.

MÖLLMANN[4] berichtet auch über wiederholte Erkrankungen an Pneumonie, nur waren sie in seinem Beobachtungsmaterial nicht so häufig vertreten, wie bei den zwei früher genannten Autoren; unter 832 von ihm an Pneumonie behandelten Personen waren nämlich 86 Personen, also reichlich 10%, wiederholt von der genannten Krankheit befallen worden und zwar 65 Kranke 2mal, 16 3mal, 3 4mal und 2 5mal, wobei die Intervalle der Erkrankungen zwischen einer mäßigen Zahl von Tagen und einer mäßigen Zahl von Jahren schwankten.

Die eben angeführten Beispiele lehren somit jedenfalls das eine, dass das Ueberstehen der Pneumonie, wenigstens bei einer Anzahl von Personen, keine so lange dauernde Immunität erzeugt, wie sie nach gewissen anderen Krankheiten, z. B. den akuten Exanthemen, dem Abdominaltyphus, der Cholera u. s. w. beobachtet werden kann.

Ja die zwar nicht häufigen Fälle, in denen auf eine Pneumonie eine andere, durch den Dipl. pneum. verursachte Erkrankung (Empyem, Meningitis, Endocarditis, Gelenksentzündung u. s. w.) folgt, beweisen sogar, dass die Pneumonie unter Umständen überhaupt keine Immunität erzeugt. Allein für die Mehrzahl der Fälle dürfte doch anzunehmen sein, dass der Mensch durch das Ueberstehen einer Pneumonie eine Immunität gegen diese Krankheit, wenn auch nur für eine mehr oder weniger beschränkte Zeitdauer, erwirbt.

Dass diese Annahme gerechtfertigt ist, geht auch aus den später noch genauer anzuführenden Experimenten hervor, denen zufolge Tiere, wenn sie eine künstlich erzeugte Infektion mit dem Dipl. pneum. überstanden haben, gegen eine nachfolgende Infektion mehr oder weniger refraktär geworden sind.

Auch eine weitere, ebenfalls später noch anzuführende Thatsache kann zum Beweise herangezogen werden, nämlich, dass die Einverleibung relativ geringer Mengen des Blutserums von Rekonvaleszenten nach Pneumonie Tiere gegen künstliche Infektion mit dem Dipl. pneum. immun zu machen vermag. Diese Thatsache ist nur durch die Annahme zu erklären, dass im Organismus von Pneumonierekonvaleszenten immunisierende Substanzen vorhanden sind, von denen wir nur nicht angeben können, wie lange sie daselbst verbleiben, wie lange also diese durch die Pneumonie erworbene Immunität andauert.

3. Künstliche, aktive Immunität.

Die künstliche Immunität kann, wie schon eingangs gesagt worden war, eine aktive und eine passive sein; über beide Arten von Immunität liegen bei Tieren bereits eine Reihe von Untersuchungen vor, von welchen in diesem Kapitel jene abgehandelt werden sollen, welche sich auf die aktive Immunität beziehen.

Die ersten Beobachtungen über künstliche Immunität bei Tieren stammen von A. FRÄNKEL[5], der nämlich konstatieren konnte, dass Kaninchen, welche die Infektion mit einer geringen Dosis einer Pneumoniekokkenkultur überstanden hatten, gegen eine tödlich wirkende Dosis einer solchen Kultur immun geworden waren.

Die gleiche Beobachtung machten in demselben Jahre (1886) FOÀ & BORDONI-UFFREDUZZI[6].

Auf Grund dieser Beobachtungen unternahm es nun eine Anzahl von Forschern, Tiere künstlich gegen den Dipl. pneum. zu immunisieren, wobei sie sich aber verschiedener Methoden bedienten. Von diesen können im allgemeinen drei Kategorieen unterschieden werden.

Die eine bestand in der Einverleibung entweder von abgeschwächten oder von abgetöteten Pneumoniekokken; eine 2. Kategorie bestand in der Injektion des Filtrates verschiedenartiger, den Pneumoniecoccus enthaltender Flüssigkeiten, und eine 3. Kategorie wurde in der Weise praktiziert, dass man zunächst die immunisierenden Substanzen möglichst rein und konzentriert darzustellen suchte und diese dann den Tieren injizierte.

Die Einverleibung geschah entweder durch ein- oder mehrmalige Einspritzung unter die Haut oder in die Bauchhöhle oder in eine Vene. Von Tieren wurden zunächst Mäuse und Kaninchen benützt.

Für die Einverleibung abgeschwächter Pneumoniekokken verwendete man entweder nicht ganz frische Kulturen oder ältere Generationen von Kulturen des Dipl. pneum., also Kulturen, von welchen man annahm, dass sie bereits abgeschwächte Bakterien enthielten (FOÀ & BORDONI-UFFREDUZZI[6], BIONDI[7], KRUSE & PANSINI[8], FOÀ[9]), oder es wurden pathologische Produkte, bezw. Exkrete und Flüssigkeiten benützt, welche von Diplokokkenaffektionen bei Tieren und Menschen stammten und vermuten ließen, dass in ihnen bereits abgeschwächte Pneumoniekokken vorhanden seien.

So verwendete NETTER[10] für die Immunisierung das Sputum von Pneumonierekonvaleszenten, ferner ein nach einer Pneumonie zurückgebliebenes pleuritisches Exsudat und endlich ein getrocknetes Stück der Milz von Tieren, welche einer Diplokokkeninfektion erlegen waren; G. & F. KLEMPERER[1] das postkritische und erwärmte, vorkritische

Sputum von Pneumonikern, sowie den Eiter eines metapneumonischen Empyems; BONOME[11] das Blut oder die Milz von Mäusen, welche an einer Infektion mit abgeschwächten Pneumoniekokken zu Grunde gegangen waren. Durch die Eintrocknung der Milz, bezw. durch die Erwärmung des pneumonischen Sputums, glaubten die Experimentatoren die in den genannten Objekten vorhandenen Pneumoniekokken hinlänglich abgeschwächt zu haben. Bei der Einverleibung der abgeschwächten Kokken ging man von der Vorstellung aus, dass hierdurch nur eine leichte oder wenigstens keine tödliche Erkrankung des Versuchstieres erfolgen solle, welche aber schon hinreiche, um das Tier immun zu machen.

Das gleiche Ziel suchten EMMERICH & FAWITZKY[12] durch Einverleibung zwar vollvirulenter, aber sehr stark verdünnter Kulturen und WASSERMANN[13] durch Einverleibung sehr kleiner Dosen virulenter Kulturen zu erreichen.

Auf die Einverleibung der abgeschwächten Kokken, bezw. der in sehr geringen Mengen eingespritzten Bakterien, ließen die Experimentatoren häufig noch in entsprechenden Intervallen Injektionen von virulenten Kokken, bezw. von allmählich steigenden Dosen von Kokken, folgen.

Der Methode der Immunisierung mittelst Einverleibung von abgetöteten Pneumoniekokken bedienten sich verschiedene Autoren, so KRUSE & PANSINI[8], G. & F. KLEMPERER[1], ARKHAROW[14], MOSNY[15], ISSAEFF[16], BUNZEL-FEDERN[17], LEVY & STEINMETZ[18], MENNES[19]. Die Abtötung der Bakterien erfolgte in verschiedener Weise, mittelst Erhitzens auf ca. 60° C durch einige Stunden, oder auf 41—42° durch 2—3 Tage, durch Zusatz von Chloroform oder von Karbolsäure. Auch bei Verwendung von abgetöteten Bakterien ließ man auf die Einverleibung derselben häufig noch Injektionen von lebenden, mehr minder virulenten Bakterien folgen.

Die 2. Kategorie der Immunisierungsmethoden bestand, wie früher gesagt worden war, in der Einverleibung des Filtrates von den Dipl. pneum. enthaltenden Flüssigkeiten. Man verwendete hierzu entweder das Filtrat von Fleischbrühekulturen des Dipl. pneum. (KRUSE & PANSINI[8], G. & F. KLEMPERER[1], BONOME[11], MOSNY[15]), oder man stellte sich durch Mazeration von Organen der an einer Diplokokkeninfektion verendeten Tiere (MOSNY[15]) oder eines pneumonischen Sputums (BELFANTI[20]) eine Flüssigkeit dar, welche durch Filtration von den in ihr enthaltenen Pneumoniekokken befreit und dann zur Injektion verwendet wurde.

G. & F. KLEMPERER mussten, um Immunität zu erzielen, von den filtrierten Fleischbrühekulturen größere Mengen und wiederholt einspritzen; wenn sie aber die Flüssigkeit 1—2 Stunden lang auf 60° erhitzten oder 2—3 Tage zwischen 41 und 42° aufbewahrten, so wurde die immunisierende Wirkung derselben beschleunigt und erhöht.

Die Methode mit der Verwendung von Filtraten war jener nachgebildet worden, welche kurz zuvor v. BEHRING und KITASATO bei der Immunisierung gegen Diphtherie- und Tetanusbazillen mit Erfolg benützt hatten, da man nämlich der Ansicht war, dass auch die Pneumoniekokken ein spezifisches Toxin erzeugen, welches in die Nährlösung, bezw. in das Filtrat, übergehe, und dass man somit imstande sei, durch Einverleibung des letzteren die Bildung eines spezifischen Antitoxins und hierdurch die Immunisierung zu bewirken. Dass aber diese Ansicht eine irrige war, soll später noch erörtert werden.

Bei der Ausführung der 3. Kategorie von Immunisierungsmethoden war man zunächst bemüht, die immunisierende Substanz aus den Bakterienkulturen oder aus den den Dipl. pneum. enthaltenden pathologischen Produkten in möglichst konzentrierter Form zu gewinnen. Zu diesem Zwecke stellte man (G. & F. KLEMPERER[1], VASSALE & MONTANARO[21], FOÀ & SCABIA[22], KRUSE & PANSINI[8], FOÀ[23], SILVESTRINI & BADUEL[24] einen wässerigen Glycerinauszug dar aus Kulturen des Dipl. pneum.*), oder aus dem Blute, bezw. den Organen von Tieren und Menschen**), welche an einer Pneumoniekokkenaffektion zu Grunde gegangen waren, oder man behandelte Fleischbrühekulturen, bezw. einen wässerigen Auszug von Organen der an einer Diplokokkeninfektion zu Grunde gegangenen Kaninchen, mit Alkohol oder schwefelsaurem Ammoniak und verwendete den hierdurch erzeugten Niederschlag zur Immunisierung, wobei entweder eine größere Dosis auf einmal oder kleine Mengen in kurzen Intervallen eingespritzt wurden (FOÀ[25], FOÀ & CARBONE[26], FOÀ & SCABIA[22]).

F. & G. KLEMPERER[1] gewannen sogar durch wiederholte Fällung mit Alkohol und Wiederauflösung in Wasser einen »Eiweißkörper« in Form eines gelblichweißen Pulvers, welchen sie als das spezifische Gift der Pneumoniekokken betrachteten und deshalb Pneumotoxin nannten; auch mit diesem wollten sie Immunisierung erzielt haben.

Wir sehen also, dass es, wenigstens nach den Angaben der betreffenden Experimentatoren, auf verschiedenen Wegen gelungen war, eine Immunität gegen den Dipl. pneum. zu erzeugen. Freilich ergaben sich hierbei insofern Widersprüche, als dieselbe Methode, welche dem einen Experimentator gute Resultate geliefert hatte, bei dem anderen Experimentator teilweise oder ganz versagte.

So hatten die Gebrüder KLEMPERER[1] behauptet, dass die Immunisierung ihnen am leichtesten mit erwärmten Fleischbrühekulturen des Dipl. pneum. gelungen sei, während EMMERICH[27] diese Methode als ganz ungeeignet bezeichnete.

FOÀ[25] erzielte ungleiche Erfolge, je nachdem er Fleischbrühekulturen oder aber ein Extrakt aus Muskeln und Eingeweiden eines mit Dipl. pneum. infizierten Kaninchens mit schwefelsaurem Ammoniak behandelte und den hierdurch erhaltenen Niederschlag verwendete; in letzterem Falle war der Erfolg ein günstiger, im ersteren Falle aber ein minder günstiger.

Manche Autoren glaubten ferner, dass der Effekt der eingespritzten immunisierenden Substanz auch von der Stelle der Injektion abhängig sei. So behaupteten EMMERICH & FAWITZKY[12], dass die subkutane Injektion von abgeschwächten Kulturen nur eine unvollständige, die intravenöse Injektion einer sehr verdünnten Kultur aber eine vollständige Immunisierung erzeuge, während BUNZEL-FEDERN[17] wieder mit der subkutanen Injektion erwärmter Fleischbrühekulturen meistens günstige, mit der intravenösen Injektion aber keine Erfolge erzielte. Nur bei Verwendung des erwärmten Serums von an Pneumokokken-Septikämie erkrankten Kaninchen konnte er sowohl bei intravenöser als

---

*) FOÀ & SCABIA hielten den bei der Filtration von Fleischbrühekulturen durch ein Chamberlandfilter sich ergebenden Rückstand durch 3 Stunden bei 55° in einer 5proz. wässerigen Glycerinlösung; das Extrakt nannten sie Pneumoproteïn.

**) VASSALE & MONTANARO verrieben 45 g von einer grau hepatisierten Menschenlunge, kochten dann mit je 30 g Glycerin und Wasser und filtrierten schließlich.

ei subkutaner Einverleibung Immunität erzielen; mit der Einverleibung es nach KLEMPERER dargestellten Pneumotoxins erhielt er dagegen eine gleichmäßig guten Resultate.

FOÀ[23] äußerte später die Ansicht, dass die widersprechenden Resultate der verschiedenen Experimentatoren darin begründet seien, dass der von ihnen verwendete Dipl. pneum. verschiedenen Varietäten angehörte, weshalb er nun in folgender Weise vorging. Er infizierte Kaninchen mit einem von ihm als toxische Varietät bezeichneten Dipl. pneum., fing vor oder nach dem Tode der Tiere das Blut auf, kultivierte in demselben die genannte Kokkenart durch 24 Stunden und hielt dann dieses Blut im Dunkeln bei niedriger Temperatur, wodurch sich die Wirkung der Kokken bis zu 60 Tagen konstant erhielt. Nach einem Monat wurde aus diesem Blute ein wässeriges Glycerinextrakt bereitet, welches, nachdem es ein Chamberlandfilter passiert hatte, an 5 aufeinander folgenden Tagen Kaninchen subkutan eingespritzt wurde. Während aber FOÀ anfangs bloß mit der toxischen Varietät des Dipl. pneum. regelmäßig Immunität zu erzielen vermochte, und zwar nur gegen Infektionen mit der gleichen Varietät, konnte er später [9] durch Verwendung von Kulturen, die durch Zusatz von LUGOLscher Lösung abgeschwächt worden waren, auch gegen eine andere Varietät des Dipl. pneum., die von ihm als septische bezeichnet wurde, immunisieren, und zwar zeigte es sich jetzt, dass die mit einer dieser beiden Varietäten erzeugte Immunität auch gegenüber der anderen Varietät wirksam war.

Freilich konnte dieses Resultat von anderen Autoren (EMMERICH, LEVY & STEINMETZ[18]) nicht bestätigt werden.

Während man anfangs weder auf den Grad der Virulenz der zur Immunisierung verwendeten Pneumoniekokken geachtet, noch den Grad der durch eine bestimmte Methode erreichten Immunität festzustellen gesucht hatte, wurde später diesen beiden Punkten eine größere Aufmerksamkeit geschenkt.

So stellte EMMERICH[27] die Forderung auf, dass man Kaninchen von 2 kg Körpergewicht erst dann als vollständig immunisiert ansehen dürfe, wenn sie die intraperitoneale Injektion von 25—30 ccm einer vollvirulenten Fleischbrühekultur gut ertragen und keine länger als 4 Stunden dauernde Temperatursteigerung zeigen.

Auch MENNES[19], welcher die Immunisierung mit der Einverleibung von sterilisierten Fleischbrühekulturen einleitete, worauf eine virulente Kultur und schließlich das Blut eines an einer Dipl. pneum.-Infektion verendeten Kaninchens eingespritzt wurde, fordert, dass das betreffende Tier erst dann als immunisiert gelten dürfe, wenn es die tödliche Dosis einer virulenten Kultur schadlos vertrage. Die Virulenz der Kultur steigerte er durch wiederholte Tierpassagen so weit, dass $^1/_{100\,000\,000}$ ccm Blut eines verendeten Kaninchens ein anderes Kaninchen mittlerer Größe in 24—26 Stunden tötete.

Bei dem Umstande, dass die Experimentatoren bei ihren Immunisierungsversuchen in recht verschiedener Weise vorgingen, ist es nicht zu wundern, dass auch ihre Beobachtungen über die Zeit des Eintrittes der Immunität und über die Dauer der letzteren untereinander nicht in Einklang stehen.

So geben G. & F. KLEMPERER[1] an, dass bei subkutanen Injektionen von Fleischbrühekulturen die Immunität erst nach 14 Tagen, bei intravenöser Injektion aber schon nach 3—4 Tagen eintrat, und dass auch die Dauer sehr wechselnd war.

Foa & Carbone[26] sahen bei Verwendung des aus Fleischbrühekulturen durch Alkohol oder schwefelsaures Ammoniak erhaltenen Niederschlages die Immunität erst nach 12--25 Tagen eintreten, und die Dauer derselben schwankte zwischen 2—4 Monaten.

Fast ebenso spät stellte sich bei der von Bunzel-Federn[17] benützten Methode — subkutane oder intravenöse Injektion des auf 58° erhitzten Blutserums von an Pneumoniekokken-Septikämie erkrankten Kaninchen — die Immunität ein, welche dann aber monatelang andauerte, und Washbourn[27] konnte bei Benützung der Methode der Gebrüder Kemperer gar erst nach 3 Wochen Immunität konstatieren, während bei der von Mosny[15] gebrauchten Methode — Injektion von filtrierten oder 3 Stunden lang auf 60° erhitzten Kulturen oder von filtrierten Mazerationsflüssigkeiten aus Organen von an Dipl. pneum.-Infektionen verendeten Tieren — die Immunität schon nach 4 Tagen, bei dem von Mennes angewendeten Verfahren (s. oben) die vollständige Immunität bei einigen Tieren nach einigen Wochen, bei anderen Tieren erst nach mehreren Monaten eintrat.

4. Passive Immunität; Gewinnung von Heilserum.

Nachdem durch Behring & Kitasato sowie durch Emmerich gezeigt worden war, dass man durch Einspritzung des Blutserums von Tieren, welche gegen Diphtherie, Tetanus oder Schweinerotlauf immunisiert worden waren, andere Tiere gegen die genannten Infektionen schützen oder letztere sogar heilen kann, lag es nahe, analoge Versuche auch bei anderen bakteriellen Infektionen anzustellen. Wir begegnen auch tatsächlich solchen Versuchen bezüglich der durch den Dipl. pneum. bei Tieren und Menschen verursachten Infektionen sehr bald nach dem Bekanntwerden der früher erwähnten Resultate, und zwar waren diese Versuche im Jahre 1891 fast gleichzeitig von Emmerich & Fawitzky[12], Foà & Carbone[26], sowie von F. & G. Klemperer[1] veröffentlicht worden.

Emmerich & Fawitzky zeigten, dass man durch Injektion von Blutserum oder (durch Auspressen von Fleisch und Organen gewonnenen) Gewebssaft gegen den Dipl. pneum. immunisierter Kaninchen andere Tiere (weiße Mäuse und Kaninchen) gegen die Wirkung einer gleichzeitig erfolgten Infektion mit dem Dipl. pneum. schützen, ja selbst die Wirkung einer einige Zeit vorher stattgefundenen Infektion aufheben kann.

Nach ihren Angaben gelingt dies aber nur durch Blutserum oder Gewebssaft von komplett immunisierten Tieren, und eine komplette Immunisierung werde wieder nur, wie dies schon früher angeführt wurde, durch eine intravenöse Injektion sehr verdünnter, hochvirulenter Kulturen erzielt, während die subkutane Injektion von abgeschwächten Kulturen bloß eine unvollständige Immunität der Tiere erzeuge und die von solchen Tieren stammende Blut- oder Gewebsflüssigkeit keine volle Heilwirkung ausübe.

In einer späteren Arbeit[28] wurde von Emmerich hervorgehoben, dass man Kaninchen nur dann als komplett immunisiert ansehen darf, wenn sie bei mindestens 2 kg Körpergewicht die intraperitonale Injektion von 25—30 ccm einer vollvirulenten Fleischbrühekultur gut vertragen und namentlich keine länger als 48 Stunden dauernde Temperatursteigerung zeigen. Emmerich hatte zur Immunisierung hochgradig verdünnte Kul-

turen von solcher Virulenz verwendet, dass die intravenöse Injektion von 0,3 ccm einer 5000—10000fach verdünnten Fleischbrühekultur hinreichte, um eine schwere Erkrankung des Versuchstieres zu erzeugen.

FOÀ & CARBONE gaben an, dass sie durch Injektion des Blutserums von Tieren, welche sie durch Einverleibung sterilisierter Kulturen immun gemacht hatten, Mäuse gegen eine Infektion mit dem Dipl. pneum. schützen oder letztere, wenn sie schon im Gange war, heilen konnten, während bei Kaninchen die Resultate zum Teile negativ waren. Sie versuchten das von ihnen gewonnene Immunserum auch in einem Falle von menschlicher Pneumonie zur Behandlung, wobei nach der zweiten Injektion dieses Serums die Krise eintrat; sie schrieben zwar den günstigen Ausgang nicht dem Serum zu, schließen aber aus ihrer Beobachtung auf die Unschädlichkeit des letzteren.

Sie verwendeten weiterhin zu Versuchen an Tieren noch ein von Pneumonikern in verschiedenen Stadien der Krankheit gewonnenes Blutserum; allein der Erfolg war stets ein negativer, ja oft wurde sogar das tödliche Ende beschleunigt.

Später gaben FOÀ & SCABIA[22] bezw. FOÀ[23], an, dass ihnen die Immunisierung von Kaninchen nur bei Verwendung einer bestimmten Varietät des Dipl. pneum. gelang (s. oben), und dass dann das Serum dieser Tiere bei anderen, mit der gleichen Varietät infizierten Tieren eine Verzögerung des Todes um einige Tage bewirkte, vorausgesetzt, dass die Einspritzung des Serums längstens 24 Stunden nach der Infektion mit dem Dipl. pneum. erfolgte. Das erwähnte Serum wurde auch in 10 weiteren Fällen von menschlicher Pneumonie verwendet; bei 4 Kranken trat die Krisis 24—48 Stunden nach der Seruminjektion ein, während bei den übrigen Patienten eine Beeinflussung der Krankheit nicht beobachtet werden konnte.

Schließlich soll noch erwähnt werden, dass zwei Jahre später FOÀ[29] angab, es wäre ihm gelungen, Kaninchen derart zu immunisieren, dass das Serum derselben gegen Infektionen mit beiden Varietäten (der toxischen und der septischen) des Dipl. pneum. zu schützen vermochte.

G. &. F. KLEMPERER hatten mitgeteilt, dass sie durch Injektion des Blutserums oder des Gewebsaftes von Kaninchen, welche sie nach ihrer Methode (s. oben) immunisiert hatten, andere Tiere gegen eine Infektion mit dem Dipl. pneum. schützen, beziehungsweise eine schon erfolgte Infektion heilen konnten, wobei aber die intravenöse Injektion des Immunserums sicherer wirkte als die subkutane. Auch bei der menschlichen Pneumonie hatten sie in 6 Fällen dieses Immunserum angewendet, wobei es zwar stets zum Abfalle der Temperatur kam, der aber nur in 2 Fällen ein definitiver blieb*). Sie benutzten ferner noch das von Pneumonikern nach der Krise durch Aderlass oder Vesikantien gewonnene Blutserum zur Behandlung von künstlichen Pneumoniekokkeninfektionen bei Kaninchen und zwar ebenfalls mit anscheinend günstigem Erfolge.

Die im Jahre 1891 erschienenen Publikationen der eben citierten Autoren regten selbstverständlich auch andere Forscher zu ähnlichen Versuchen an; die Resultate derselben fielen aber sehr verschieden aus.

So konstatierte MOSNY[15], dass weder das Blutserum noch der Gewebssaft immunisierter Kaninchen imstande sei, bei anderen Kaninchen

*) G. KLEMPERER (Ztschr. f. klin. Med., 1892) versuchte später noch bei 12 anderen Pneumonikern das Immunserum; bei 5 stellte sich sogleich die Krisis, bei 7 nur ein vorübergehender Temperaturabfall ein.

künstliche Pneumoniekokken-Erkrankungen zu heilen, und BUNZEL-FEDERN[12] gab an, dass die Heilkraft des Serums immunisierter Kaninchen mindestens eine recht schwankende sei.

Etwas bessere Resultate erhielt ARCKHAROW[14], indem nach seinen Beobachtungen das Immunserum die Wirkung der Infektion bei Tieren nicht zum Ausbruch kommen ließ, wenn es unmittelbar nach der Infektion subkutan oder intravenös eingespritzt wurde. War aber seit der Infektion bereits ein Tag vergangen, so konnte der tödliche Ausgang nicht mehr verhindert werden. Die Wirkung des Serums hing auch davon ab, ob es an derselben Stelle wie die Pneumoniekokken oder an einer anderen Stelle injiziert wurde; im letzteren Falle blieb es nämlich ohne Einfluss auf die Injektion.

JANSSON[30] behandelte 10 Pneumoniker mit dem Serum immunisierter Kaninchen; bei 1 Kranken zeigte sich keine Wirkung, während bei den übrigen zwar die Temperatur abfiel, jedoch bei 3 nur vorübergehend.

WASHBOURN[27] beobachtete anfangs, dass das Serum immunisierter Kaninchen andere Tiere manchmal vollkommen, manchmal nur teilweise oder gar nicht gegen Pneumokokken-Infektionen schützte. Am wirksamsten war das Serum, wenn es 8—9 Tage nach der letzten Vaccination gewonnen wurde. Er behauptete, dass man die Wirksamkeit des Serums schon aus dem Verhalten des in letzterem gezüchteten Dipl. pneum. abschätzen könne. Während nämlich dieser Coccus im normalen Kaninchenserum bei seinem Wachstume eine allgemeine Trübung der Flüssigkeit verursache, bleibe das Immunserum klar, und die Kulturmasse finde sich auf dem Boden zusammengeballt, eine Erscheinung, welche um so deutlicher hervortrete, je größer die Schutzkraft des Serums sei.

Wegen der inkonstanten Wirksamkeit des Immunserums von Kaninchen immunisierte WASHBOURN später[31] ein Pferd — er spritzte demselben zuerst auf 60° erhitzte Fleischbrühekulturen, hierauf Agarkulturen und schließlich lebende Fleischbrühekultur ein — wobei er auch thatsächlich bessere Resultate erhielt. Das Serum des immunisierten Pferdes schützte nämlich nicht nur Tiere gegen eine Infektion mit dem Dipl. pneum., sondern es trat auch bei seiner Verwendung in 2 Fällen von menschlicher Pneumonie Genesung ein, von welcher es freilich WASHBOURN dahingestellt sein ließ, ob sie wirklich dem Serum zuzuschreiben sei.

Mit dem WASHBOURNschen Pferdeserum wollen übrigens auch HARNETT[32] und COOKE[33] in Fällen von menschlicher Pneumonie Erfolge erzielt haben.

MENNES[19], welcher zuerst mit dem Immunserum von Kaninchen Versuche gemacht hatte, wendete sich später ebenfalls größeren Tieren zu, wobei es sich zeigte, dass Ziegen schon ein kräftiger wirkendes Serum und Pferde ein noch wirksameres Serum lieferten.

PANE[34] immunisierte ebenfalls größere Tiere, nämlich Kühe und Esel. (Für die Immunisierung benutzte er einen so stark virulenten Pneumoniecoccus, dass der 20. Teil von $^1/_{1000000}$ ccm einer Fleischbrühekultur Kaninchen von beliebigem Körpergewichte in längstens 6 Tagen tötete.) Die stärkste Heilwirkung zeigte das Eselserum, indem es, in einer Menge von 0,75 ccm in die Ohrvene eines Kaninchens eingespritzt, dieses Tier mindestens gegen das 20fache der Dosis letalis minima, auch wenn diese 30—60 Minuten früher injiziert worden war, zu schützen vermochte, während von dem Serum eines immunisierten Kaninchens 1 ccm er-

·derlich war, um die gleiche Wirkung zu erzielen. Mengen von 3 ccm ; Eselserums schützten das Tier sogar gegen eine 20000fache Dosis alis. Bei subkutaner Einverleibung war dagegen das Serum viel :niger wirksam.

PANE behandelte mit dem Eselserum auch Fälle von menschlicher .eumonie und zwar zuerst 23 Fälle, von welchen nur 2 einen töd-hen Ausgang nahmen, und später 9 Fälle, von denen 1 starb. Er ll sich hierbei überzeugt haben, dass sein Serum um so wirksamer .r, je mehr kapseltragende Kokken im Sputum sich fanden, wes-lb er die Kapselbildung für ein Zeichen der Degeneration der Kokken :lärt. Er behauptet ferner auf Grund seiner Erfahrungen, dass durch :htzeitige Anwendung seines Serums in jedem noch so schweren Falle n Pneumonie der tödliche Ausgang sich abwenden lasse. Freilich sei besonders wichtig, dass das Serum so früh als möglich zur Anwen-ng komme, da dann oft schon eine Gesamtdosis von 20 ccm für die bkutane Injektion ausreiche; bei jeder Verschlechterung des Zustandes isse die Injektion wiederholt werden. Seien jedoch die Kokken ein-ıl in die Blutbahn gelangt, so lasse sich der letale Ausgang ge-ihnlich nicht mehr abwenden.

Das PANEsche Serum wurde auch von anderen italienischen Aerzten Anwendung gezogen, so von DE RENZI[35], welcher mit demselben Pneumoniker behandelte, von denen nur 2 starben, während NCETTI[36] das genannte Serum auch in 26 Fällen von Meningitis*) :suchte, wobei es mittels Lumbalpunktion einverleibt wurde; er will 26 % der Fälle Heilung erzielt haben.

Etwas reservierter lautet das Urteil von CANTIERI[37] über das PANE-ıe Serum, indem er meint, dass durch letzteres nur das Fieber und Allgemeinerscheinungen günstig beeinflusst werden.

Auch SPOLVERINI[38], welcher übrigens außer dem PANEschen Serum :h normales Serum von Tieren und Serum von Pneumonierekonvales-ıten für die Behandlung der menschlichen Pneumonie verwendet hatte, icht sich in ähnlicher Weise wie CANTIERI aus. Noch weniger günstig tet das Urteil von BANTI & PIERACCINI[39], welche mit dem PANEschen :um 21 Pneumoniker behandelt hatten; nach ihren Beobachtungen rden nicht einmal die Krankheitssymptome beeinflusst.

EYRE & WASHBOURN[40] prüften die Schutzkraft des PANEschen Serums ;en fünf aus Speichel oder pneumonischem Exsudat gewonnene Rassen ; Dipl. pneum., wobei es sich zeigte, dass das Serum gegen vier ser Rassen sehr wirksam war, nicht aber gegen die fünfte Rasse.

Es liegen noch von anderen Autoren (JANSSON[30], PIGNATTI[41], TYLER[42], NONI[43], SNIVELY[14], GOLDSBOROUGH[45], SEARS[46]) Mitteilungen über : Behandlung der menschlichen Pneumonie mit dem Serum immuni-rter Tiere vor, ohne dass aber immer die Art der Gewinnung dieses rums genauer angegeben wird; im allgemeinen lauten die Urteile der isten dieser Autoren günstig.

FANONI, welcher 6 Fälle mit dem PANEschen Serum behandelte, onte 5 mal einen günstigen Erfolg verzeichnen.

SNIVELY hat aus der Litteratur 106 mit dem Serum immunisierter :re behandelte Fälle von menschlicher Pneumonie zusammengestellt,

*) Auch RIGHI (Rif. med., 1895) behandelte einen an Meningitis erkrankten aben mit Serum, welches aber von einem Rekonvaleszenten nach Meningitis ımmte; der Krank genas.

von welchen 93 geheilt wurden und 13 starben. (Er selbst behandelte mit einem Serum von unbekannter Herkunft 6 Kranke, von denen 5 genasen.)

GOLDSBOROUGH bringt eine Tabelle von 395 Fällen menschlicher Pneumonie, lobärer und lobulärer, in denen mit Antipneumonieserum (zum Teil auch mit dem Blutserum von Pneumonierekonvaleszenten) behandelt worden war, und wobei sich bloß 5 % Todesfälle ergaben, während in Amerika die tödlichen Fälle bei Pneumonie in den Krankenhäusern 25—35 % erreichen. (Von ihm selbst waren 9 Kranke mit dem MULFORDschen Serum behandelt worden, von denen 7 geheilt wurden.)

SEARS berichtet über 12 Fälle von Pneumonie, zu deren Behandlung er ein Serum in Anwendung zog, über dessen Bereitungsweise er aber nichts angiebt. 4 von den Patienten starben, und auch bei den übrigen wurde weder das Fieber, noch die Krankheitsdauer, noch der Lungenprozess selbst günstig beeinflusst. Allerdings war die Mehrzahl der Patienten erst am 4. oder 5. Krankheitstage in Behandlung genommen worden.

Hier soll noch erwähnt werden, dass für die Behandlung der menschlichen Pneumonie von einigen Autoren auch das Blutserum von Pneumonierekonvaleszenten verwendet worden war, so von G. & F. KLEMPERER (s. oben), SPOLVERINI (s. oben), NEISSER[47], AUDEOUD[48], HUGHES & CARTER[49], WEISBECKER[50], HUBER & BLUMENTHAL[51].

NEISSER hatte das erwähnte Serum bei 3 Kranken in Verwendung gezogen; bei 2 trat am Tage der Injektion, bei dem 3. Kranken 2 Tage später die Krisis ein.

AUDEOUD hatte in 2 Fällen von Pneumonie das Blutserum, welches Pneumonierekonvaleszenten 6 und 11 Tage nach der Krise entnommen worden war, subkutan eingespritzt, worauf in wenigen Stunden eine typische Krise sich einstellte, die freilich nur in 1 Falle definitiv blieb.

HUGHES & CARTER konnten bei den 14 von ihnen mit dem genannten Serum behandelten Kranken keinen günstigen Erfolg beobachten, während WEISBECKER berichtet, dass in 21 Fällen von Pneumonie die Injektion des Serums von Pneumonierekonvaleszenten erfolgreich gewesen war; seine Angaben können aber nicht als beweisend angesehen werden.

HUBER & BLUMENTHAL, welche mit dem Blutserum von Pneumonierekonvaleszenten nur bei Kaninchen, nicht aber bei Mäusen eine Schutzwirkung gegen Infektionen mit dem Dipl. pneum. erzielen konnten, behandelten mit einem solchen Serum auch 14 Pneumoniker, wobei sie zwar in fast allen Fällen eine günstige Wirkung auf das subjektive Befinden der Kranken, nicht aber eine direkte Beeinflussung der Pneumonie beobachten konnten.

Weiter ist noch die Angabe PANSINIS[52] anzuführen, dass man durch Injektion des normalen Blutserums von Hunden und Menschen, welche nach der Ansicht PANSINIS eine natürliche Immunität gegen Pneumonokokkeninfektionen besitzen sollen, diese heilen könne; er hält nur die Behandlung der menschlichen Pneumonie mit einem solchen Serum nicht für empfehlenswert, weil man für diesen Zweck viel zu große Mengen verwenden müsste. Die von FOÀ[23] mit normalem Hundeserum an Pneumonikern angestellten Versuche fielen sogar direkt ungünstig aus.

Schließlich soll hier noch anhangsweise bemerkt werden, dass von einigen Autoren (BESSONE[53], TALAMON[54], CAPITAN[55], RAYNAUD[56]) für die Behandlung der menschlichen Pneumonie Diphtherieserum versucht worden war.

Bessone behandelte in dieser Weise 21 Kranke, wobei er zwar keine ifische Wirkung, aber eine geringere Mortalität konstatiren konnte.

Aehnliches beobachtete auch Talamon bei den 50 mit Diphtherieserum ındelten Kranken; namentlich am 1. und 2. Tage der Pneumonie trat die ıtige Wirkung des Serums besonders deutlich hervor.

Capitan und Raynaud hatten nur je einen Patienten in der angegebenen se behandelt; diese genasen.

Wenn man die bisherigen Versuche, durch den Dipl. pneum. ver- ıchte Affektionen, insbesonders die menschliche Pneumonie, durch verleibung des Serums von immunisierten Tieren zu heilen, in ob- iver Weise prüft, so kommt man zu der Ueberzeugung, dass nicht nur in dieser Beziehung gewonnenen Resultate untereinander nicht in klang stehen, sondern dass auch die angeblichen Erfolge noch durch- nicht über jeden Zweifel sichergestellt sind. Es bedarf wohl keiner eren Auseinandersetzung, dass der bei einer Krankheit, welche, wie Pneumonie, sehr häufig ohne jede Behandlung heilt, nach einer be- mten Behandlungsmethode beobachtete günstige Ausgang nur dann Sicherheit der letzteren zugeschrieben werden darf, wenn diese Be- chtung in sehr vielen Fällen gemacht werden kann. Dies ist bei der Serumbehandlung der Pneumonie bisher nicht geschehen.

Wenn wir uns nun fragen, woher es kommt, dass es bisher nicht lich war, für die Behandlung der Pneumonie ein ebenso sicher endes Heilserum zu gewinnen, wie es für die Diphtherie gelungen und weshalb die einzelnen Experimentatoren mit dem von ihnen estellten Heilserum keine untereinander übereinstimmenden Resul- erzielten, so müssen wir zur Beantwortung mehrere Momente heran- en.

Ein Moment ist schon durch die Thatsache gegeben, dass die einzelnen erimentatoren, wie früher auseinandergesetzt worden ist, bei der innung eines Heilserums, bezw. bei der aktiven Immunisierung der e, sich sehr verschiedener Methoden bedient haben und zwar Methoden, he durchaus nicht als gleichwertig bezeichnet werden können. Hier- muss insbesondere betont werden, dass man namentlich in der ersten der gedachten Versuche weder bestrebt war, für die Immunisierung umokokkenstämme von stets gleich bleibender und zwar sehr hoher ılenz zu verwenden, noch einen möglichst hohen Grad von Immunität erreichen, ja nicht einmal den Grad der Immunität festzustellen ver- ıte. In dieser Beziehung machte unter den Experimentatoren der en Zeit allerdings Emmerich eine Ausnahme, indem er, wie wir er gehört haben, einerseits zur Immunisierung eine Kultur von sehr er, genau bestimmter Virulenz benutzte, anderseits angab, in welcher se man bei Kaninchen die komplette Immunität feststellen könne.

Von den späteren Experimentatoren sind noch Mennes und Pane zu ihnen, welche beide mit sehr virulenten Kulturen gearbeitet hatten, lich ersterer mit einem Dipl. pneum. von solcher Virulenz, dass von Blute eines an der Infektion mit diesem Coccus verendeten Kanin- ıs $^{1}/_{100\,000\,000}$ ccm genügte, um ein anderes Kaninchen in 24 bis Stunden zu töten, während von der von Pane verwendeten Fleisch- ekultur 0,1 ccm einer 10000fachen Verdünnung ein Kaninchen bei ıvenöser Einverleibung in 2 Tagen zu töten vermochte.

Ein weiteres Moment ist darin zu suchen, dass man, wenigstens in ersten Zeit, bezüglich der Art des Zustandekommens der Immunität

gegen die durch den Dipl. pneum. verursachten Infektionen einer irrigen Anschauung huldigte.

So waren G. & F. KLEMPERER[1] der Meinung, dass diese Immunität darauf beruhe, dass im Blute der immunisierten Tiere in ähnlicher Weise, wie es bei der Immunisierung gegen Diphtherie und Tetanus geschieht, ein Antitoxin (Antipneumotoxin) entstehe, welches zwar die Pneumoniekokken nicht töte, aber die Wirkung des von diesen gebildeten und von den Gebrüdern KLEMPERER, wie wir früher gehört hatten, angeblich sogar rein dargestellten Giftes (Pneumotoxin) aufzuheben imstande sei. Sie fanden eine Bestätigung ihrer Meinung auch in einem von ihnen vorgenommenen Versuche, welcher darin bestand, dass eine filtrierte, keimfreie Fleischbrühekultur, wenn sie mit dem Immunserum vermischt wurde, bei Tieren keine oder nur eine vorübergehende Temperatursteigerung hervorrief, während sie für sich das Tier tötete oder schweres Fieber erzeugte. Sie erklärten demnach auch die Heilung der menschlichen Pneumonie durch die Annahme der Entstehung von Antipneumotoxin im Blute des Kranken und zwar in solcher Menge, dass das Pneumotoxin hierdurch vollkommen neutralisiert werde; der Organismus könne dann die giftfrei gewordenen Kokken leicht zerstören, und so wie dies geschehen sei, trete die Krise ein. Führe man dem Pneumoniker überdies Serum von immunisierten Tieren zu, so werde der Organismus noch viel schneller von dem Pneumotoxin befreit; das Immunserum werde auf diese Weise zum Heilserum.

MOSNY[15] vertrat eine ähnliche Anschauung, d. h. auch er schrieb dem Immunserum eine »toxinicide« Eigenschaft zu, da nach seinen Beobachtungen der Dipl. pneum. in diesem Serum wenigstens 1 Monat lang seine Lebensfähigkeit und teilweise auch seine Virulenz behielt, während er im Serum von nicht immunisierten Kaninchen in 4 Tagen zu Grunde ging.

Auch FOÀ pflichtete zuerst der Theorie der Gebrüder KLEMPERER bei, später[23] aber suchte er die Ursache der Immunität »in der gesteigerten Widerstandsfähigkeit der Gewebe«.

Der Ansicht von der Bildung antitoxischer Stoffe im Blute von Pneumonikern begegnen wir noch bei HUBER & BLUMENTHAL[51]; freilich meinen sie, dass diese Stoffe nicht imstande oder wahrscheinlicher nicht konzentriert genug seien, um ein Fortschreiten der Pneumonie zu verhindern.

Der eben entwickelten Theorie von der antitoxischen Wirkung des Immunserums war zuerst BONOME[11] entgegengetreten, indem er die Immunität auf eine Erhöhung der natürlichen baktericiden Kräfte des Blutes bezog, unter deren Wirkung die Pneumoniekokken im immunisierten Körper zu Grunde gehen.

Noch schärfer wurde die Ansicht von der baktericiden Wirkung des Blutes der gegen den Dipl. pneum. immunisierten Tiere von EMMERICH[28] formuliert. Nach ihm befinde sich nämlich im Blute solcher Tiere eine Substanz, welche durch Verbindung des Globulins mit einem von den Pneumoniekokken ausgeschiedenen oder in deren Leibessubstanz enthaltenen Bakteriengifte entstehe. Diese Substanz, von EMMERICH Immuntoxinproteïn genannt, könne nur schwer in die Zellen des Körpers eindringen und sei deshalb für letzteren ungiftig; in die Bakterienzellen, also in die Pneumoniekokken, vermöge sie aber schnell einzudringen, werde in diesen in Toxin und Immunproteïn gespalten, welche beide in statu nascendi auf die Bakterienzellen giftig wirken und sie vernichten.

Andere Autoren und zwar solche, welche in der Immunitätslehre auf dem Standpunkte METSCHNIKOFFS stehen, schreiben der Phagocytose auch bei der Immunität gegen den Dipl. pneum. eine entscheidende Rolle zu.

So glaubt ISSAEFF[16], dass das Serum der gegen den Dipl. pneum. immunisierten Tiere weder eine baktericide, noch eine antitoxische Wirkung besitze, sondern dass es die Leukocyten zu einer intensiven Phagocytose anrege.

MENNES[19] vertritt eine ähnliche Ansicht; da er unter dem Mikroskope beobachtete, dass in einem normalen Serum die Leukocyten gegenüber den Pneumoniekokken sich ziemlich indifferent verhalten, während sie im Immunserum fast mit »Erbitterung« über den Dipl. pneum. herfallen, so glaubt er, dass die Immunität gegen die genannte Bakterienart auf einer Modifikation des Serums beruht, durch welche erst indirekt eine aktive Phagocytose hervorgerufen werde.

Auch PANE[34] schreibt den Leukocyten eine wichtige Rolle zu; nur stellt er sich vor, dass durch Einverleibung des Immunserums die Leukocyten angeregt werden, Stoffe auszuscheiden, welche den Organismus gegen die Pneumoniekokken zu schützen vermögen.

Die Frage nach der Herkunft der Schutzstoffe, welche in einem gegen den Dipl. pneum. immunisierten Organismus auftreten, wurde von WASSERMANN[13] durch eine Reihe von Experimenten zu lösen versucht. Nachdem er sich überzeugt hatte, dass das Extrakt keines der Organe eines gesunden Tieres (Kaninchen) gegen die tödliche Dosis einer Aufschwemmung von Pneumoniekokken (0,001 ccm) zu schützen vermochte, immunisierte er Kaninchen mit allmählich steigenden Dosen virulenter Kulturen des Dipl. pneum. und fand dann, dass von dem Blutserum dieser Tiere 0,8—1 g eine Maus gegen eine 24 Stunden nach der Seruminjektion stattfindende Infektion mit 0,4 ccm Kulturaufschwemmung, also gegen eine beiläufig 400fache Dosis letalis, schützte, während vom Knochenmarke schon 0,2 g alle Mäuse gegen die 100—200fache Dosis letalis zu schützen vermochte; die Schutzkraft des Knochenmarks verhielt sich also zu jener des Blutserums wie 1000 : 400. Eine deutliche Schutzkraft zeigte auch die Thymus, während durch Injektion des Extraktes der Milz oder der Lymphdrüsen bloß der Eintritt des Todes der infizierten Tiere verzögert wurde, bei Injektion des Extraktes der Nieren, Nebennieren, Lungen, Leber, des Gehirns, der Eierstöcke aber nicht einmal eine Verzögerung des Todes beobachtet werden konnte.

WASSERMANN wies ferner nach, dass im ersten Stadium der Bildung der Schutzstoffe insbesondere die Schutzkraft des Knochenmarks hervortrat, obwohl in diesem Zeitpunkte auch die lymphatischen Organe noch eine stärkere Schutzwirkung zeigten als das Blutserum. Es glückte ihm ferner, ein Kaninchen in einem Stadium zu töten, in welchem das Blutserum noch gar keine, wohl aber die blutbildenden Organe schützende Eigenschaften zeigten; endlich konnte er bei einem Kaninchen auch eine isolierte Wirkung des Knochenmarks nachweisen, während er bei einem zweiten Kaninchen, welches 1 Tag später als das vorige getötet wurde, nicht mehr das Knochenmark, wohl aber die Lymphdrüsen, Thymus und Milz bis zu einem gewissen Grade wirksam fand. Er schloss aus diesen Versuchen, dass der Dipl. pneum. im Knochenmarke einen spezifischen Reiz setzt, welcher zur Bildung spezifischer Antikörper führt, während die Lymphdrüsen, Thymus und Milz bloß Reservoirs dieser Schutzkörper darstellen. Der Zeitpunkt, bis zu welchem

die Antikörper in genügender Menge entstanden und ins Blut übergetreten sind, entspricht der Akme der Erkrankung.

Auch in dem Knochenmarke des Oberschenkels eines vor der Krise verstorbenen Pneumonikers konnte WASSERMANN Schutzkörper nachweisen, da durch Einspritzung von 0,1 ccm dieses Markes eine Maus gegen eine 24 Stunden später erfolgende Infektion mit 0,1 ccm Kulturaufschwemmung vollständig geschützt und bei zwei anderen Mäusen wenigstens eine Verzögerung des Todes erreicht wurde.

Obwohl trotz verschiedenartiger Versuche auch gegenwärtig die Art des Zustandekommens der Immunität gegen den Dipl. pneum. nicht vollständig aufgeklärt erscheint, so steht doch das eine fest, dass das Serum der gegen die genannte Bakterienart immunisierten Tiere nicht etwa, wie man zuerst geglaubt hatte, eine antitoxische, sondern eine baktericide Wirkung gegenüber dem Dipl. pneum. äußert, sowie ja auch festzustehen scheint, dass die von den Pneumoniekokken gebildeten Toxine nicht, wie es bei den Diphtherie- und Tetanusbazillen geschieht, ausgeschieden werden, sondern mehr oder weniger fest an die lebende Bakterienzelle gebunden sind, also zu den Endotoxinen gehören.

Wir haben nun bisher bei allen baktericiden Sera die Erfahrung gemacht, dass ihre therapeutische Anwendung viel weniger Erfolge aufweist als jene der antitoxischen Sera (Diphtherie- und Tetanusheilserum); es ist daher nicht auffallend, dass auch das Antipneumonieserum in dieser Beziehung keine Ausnahme macht.

Die Ursache dieser Erscheinung sucht RÖMER[57] darin, dass für die baktericiden Sera das Gesetz der Multipla nicht in dem Maße besteht wie für die antitoxischen Sera, da für das Zustandekommen der baktericiden Wirkung des Immunserums der lebende Organismus notwendig ist, welcher erst aus dem Immunserum die zur Vernichtung der Bakterien erforderlichen Kräfte entwickelt. Es genügt also nicht, wie RÖMER weiter ausführt, eine bestimmte Menge eines Immunkörpers in den Organismus einzuführen, sondern es muss nach der EHRLICHschen Theorie der erkrankte Körper auch eine entsprechende Menge von Komplementen liefern, was aber nicht immer zu geschehen pflegt. Man könnte aber, so wie man künstlich eine unbegrenzte Menge von Immunkörpern darzustellen und einzuführen vermag, daran denken, auf gleiche Weise Quellen von Komplementen zu erschließen. Auch dies ist schon geschehen; es hat sich aber hierbei gezeigt, dass für den menschlichen Organismus die Zufuhr von fremden Komplementen nicht die erwartete Wirkung hervorbringt und zwar deshalb, weil diese Komplemente durch Bindung im menschlichen Organismus sehr leicht die Entstehung von Antikomplementen verursachen und vom spezifischen Immunkörper abgelenkt werden können. Da nach der EHRLICHschen Theorie die toxische Bakterienzelle aus einer Vielheit von verschiedenartigen Gruppen besteht, deren jede einem bestimmten Immunkörper einen isolierten Angriffspunkt darbietet, so wird, wie RÖMER glaubt, eine bakterielle Infektion um so erfolgreicher bekämpft werden können, je mehr Arten von Immunkörpern zur Einwirkung kommen; ein ideales, baktericides Heilserum müsste daher Immunkörper für alle Gruppen der Bakterienzellen enthalten. Da man einerseits bei der Immunisierung mit lebenden Bakterien und anderseits bei der Immunisierung einer einzigen Tierspecies wahrscheinlich immer nur einen Bruchteil der möglichen Antikörper erhält, so ergiebt sich nach der Ansicht RÖMERS für die Herstellung eines Heilserums überhaupt und im besondern eines Heilserums gegen Pneu-

nokokkeninfektionen als erste Forderung, dass dieses Serum nicht von einer einzigen Tierspecies, sondern von möglichst verschiedenen, aber sonst geeigneten Tierarten gewonnen werde.

Ein solches Serum ließ RÖMER von der Firma MERCK in Darmstadt herstellen und benutzte es für die Behandlung des Ulcus serpens corneae, welches bekanntlich durch den Dipl. pneum. verursacht wird. Vor der Inangriffnahme dieser Behandlung waren aber noch mehrere Vorfragen zu erledigen.

Die erste Frage bezieht sich auf die vollständige Identität des bei dem Ulcus serpens vorkommenden Dipl. pneum. mit dem Dipl. pneum. der krupösen Pneumonie. Obwohl daran von vornherein kaum zu zweifeln war, so glaubte RÖMER doch den vollen Beweis hierfür dadurch erbringen zu sollen, dass er zeigte, dass das Serum, welches von einem mit dem Erreger der menschlichen Pneumonie immunisierten Tiere stammte, die Wirkungen der tödlichen Dosis einer aus einem Ulcus serpens gewonnenen Kultur paralysierte.

Eine zweite Frage dreht sich darum, ob nicht nur während des Verlaufes der menschlichen Pneumonie, sondern auch eines Ulcus serpens spezifische Schutzkörper entstehen. Die Untersuchung ergab nun, dass zwar bei der Pneumonie, auch wenn sie zum Tode geführt hatte, im Blute stets spezifische Antikörper nachzuweisen waren, während ein solcher Nachweis bei dem Ulcus serpens niemals gelang, indem das Blutserum von Personen, welche mit dem genannten Prozesse behaftet waren, niemals Mäuse gegen die gewöhnliche Dosis letalis einer Pneumokokkenkultur zu schützen vermochte. RÖMER nimmt deshalb an, dass bei dem Ulcus serpens die Resorption der in der Hornhaut vorhandenen, spezifischen Pneumokokkenbestandteile eine viel zu geringe sei, weshalb sich die Notwendigkeit ergebe, diesem Mangel von spezifischen Schutzstoffen durch Einverleibung eines spezifischen Serums abzuhelfen. Es schließt sich freilich daran die Frage, ob dieses Serum im menschlichen Organismus auch verarbeitet werde, eine Frage, welche RÖMER auf Grund von Versuchen bejahen zu können glaubt.

Eine weitere Frage besteht darin, ob die spezifische Wirkung eines Heilserums auch in der Hornhaut zur Aeußerung kommt, d. h. ob die in diesem Serum enthaltenen Schutzkörper auch in die gefäßlose Cornea gelangen können. Diese Frage konnte RÖMER auf Grund von Tierversuchen nicht nur bezüglich des antitoxischen Diphtherieserums, sondern auch bezüglich des baktericiden Pneumokokkenserums bejahend entscheiden; es war ihm nämlich gelungen, sowohl Kaninchen als Affen durch Pneumokokkenserum so weit zu immunisieren, dass eine Infektion der Hornhaut mit dem Dipl. pneum. wirkungslos blieb, während sie bei den Kontrolltieren zwar kein Ulcus serpens, aber doch eine schwere Ceratitis und Iritis im Gefolge hatte.

Was nun die Heilwirkung des genannten Serums betrifft, so wurde diese zuerst an Kaninchen geprüft. Zu diesem Behufe wurde die Hornhaut mit einer in das Blut einer an einer Pneumokokkeninfektion verendeten Maus getauchten Nadel geritzt; es entstand schon nach 14 bis 16 Stunden eine diffuse Ceratitis, und das Tier ging in 2 Tagen an Septikämie zugrunde. Wurde aber 6—10 Stunden nach der Infektion eine entsprechende Menge des Heilserums subkutan injiziert, so kam es bloß zu einer mäßigen Schwellung der Augenlider und zu einem Infiltrate in der Hornhaut, welches zwar exulzerierte, aber nicht zu einer Perforation führte und mit Hinterlassung einer Hornhauttrübung ausheilte.

Die von RÖMER hierauf an **Menschen** mit Ulcus serpens corneae versuchte Serumbehandlung bewies nicht nur, dass sie unschädlich sei, sondern sie äußerte nach der Auffassung RÖMERS in 3 Fällen sogar eine direkte Heilwirkung, oder erwies sich mindestens als ein Unterstützungsmittel für eine konservative Therapie des Ulcus serpens. Den Schwerpunkt der Serumbehandlung sieht übrigens RÖMER mehr in der **prophylaktischen** Wirkung derselben, da man hoffen kann, durch diese Behandlung die Entwicklung eines Ulcus serpens nach oberflächlichen Verletzungen der Hornhaut hemmen oder gar verhindern zu können.

In einer späteren Arbeit (1892) berichtete RÖMER, dass der nach seinen Angaben erfolgten Herstellung von Pneumokokkenserum »ungeahnte« Schwierigkeiten in den Weg getreten waren; sämtliche großen Versuchstiere fielen dem Immunisierungsverfahren zum Opfer und monatelange Versuche waren notwendig, um zunächst einmal über geeignete Immunisierungsmethoden ins klare zu kommen. Erst in den letzten Wochen war es gelungen, ein Serum, wenn auch mit geringem Gehalte an Schutzstoffen, herzustellen. Mit diesem Serum wurden 8 Fälle von beginnendem Ulcus serpens behandelt, die sämtlich gut, d. i. mit Hinterlassung sehr feiner Maculae ausheilten. Trotzdem will RÖMER noch keine Schlüsse auf eine **kurative** Wirkung des Serums ziehen, behauptet aber, dass letzteres eine prophylaktische Wirkung besitze, eine Behauptung, welche er im Jahre darauf (1893) dahin erweitert, dass die rechtzeitige Verwendung seines Serums derzeit das sicherste Mittel sei, um die Infektion einer oberflächlichen Hornhautverletzung durch den Dipl. pneum. zu verhüten.

Ueber die **kurative** Wirkung teilt er noch mit, dass bisher 68 Fälle behandelt worden waren, von denen 20 im allerersten Stadium sich befanden und sofort geheilt wurden, während von den übrigen 48 vorgeschrittenen Fällen 38, d. i. 80 %, geheilt wurden.

Wenn auch dieser Bericht günstig lautet, so müssen doch weitere Erfahrungen abgewartet werden, bis man ein definitives Urteil über die Wirkung des, sei es nach der RÖMERschen oder einer anderen Methode, gewonnenen Pneumokokkenserums beim Ulcus serpens fällen darf; das gleiche gilt aber auch bezüglich der Wirkung des genannten Serums bei anderen durch den Dipl. pneum. verursachten Erkrankungen, insbesondere bei der menschlichen Pneumonie.

Litteratur.

[1] G. & F. KLEMPERER, Berl. klin. Woch., 1891. — [2] GRISOLLE, Traité de la pneum. Paris 1864. — [3] RIESELLE, Vierteljahrsschr. f. ger. Med., 1889, Bd. 50 u. 51. — [4] MÖLLMANN, Berl. klin. Woch., 1887. — [5] A. FRÄNKEL, Ztschr. f. klin. Med. 1886. — [6] FOÀ & BORDONI-UFFREDUZZI, Deutsche med. Woch., 1886. — [7] BIONDI, Ztschr. f. Hyg., 1887. — [8] KRUSE & PANSINI, ebd., 1891. — [9] FOÀ, Giorn. d. l. Accad. di med. di Torino, 1895. — [10] NETTER, Compt. rend. d. l. soc. d. biol., 1887. — [11] BONOME, Rif. med., 1891. — [12] EMMERICH & FAWITZKY, Münch. med. Woch., 1891. — [13] WASSERNANN, Deutsche med. Woch., 1899. — [14] ARCKHAROW. Arch. de méd. expér., 1892, t. 4. — [15] MOSNY, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 1892. — [16] ISSAEFF, Ann. Pasteur, 1893. — [17] BUNZEL-FEDERN, Arch. f. Hyg., 1894, Bd. 20. — [18] LEVY & STEINMETZ, Arch. f. exper. Path., 1896, Bd. 37. — [19] MENNES, Ztschr. f. Hyg.. 1897. — [20] BELFANTI, Rif. med., 1892. — [21] VASSALE & MONTANARO, Gazz. d. osped., 1891. — [22] FOÀ & SCABIA, Gazz. med. di Torino. 1892. — [23] FOÀ, Ztschr. f. Hyg., 1893. — [24] SILVESTRINI & BADUEL, Il Policlinico. 1894 und Gazz. d. Ospedali, 1894. — [25] FOÀ, Il Policlinico, 1890. — [26] FOÀ & CARBONE, Gazz. med. di Torino, 1891 und Rif. med., 1891. — [27] WASHBOURN.

›f pathol. and bacter., 1894/1895. — [28] EMMERICH, Ztschr. f. Hyg., 1894. ›À, Giorn. d. l. accad. di med. di Torino, 1895. — [30] JANSSON, Ref. in l. f. Bakt., 1892, Bd. 12 u. in Baumg. Jahresber., 1893. — [31] WASHBOURN, d. Journ., 1897. — [32] HARNETT, ibid. — [33] COOKE, ibid. — [34] PANE, Rif. 97 u. 1898. — [35] DE RENZI, Gazz. d. osped., 1896. — [36] CONCETTI, Bull. d. d. med. di Roma, 1899. — [37] CANTIERI, Morgagni 1899. — [38] SPOLVERINI, g. sperim., 1899. — [39] BANTI & PIERACCINI, Lo Sperim., 1899. — [40] EYRE ıBOURN, Brit. med. Journ., 1899. — [41] PIGNATTI, Rif. med., 1899. — ꝛ, The journ. of the amer. med. assoc., 1901. — [43] FANONI, New-York med. 1899. — [44] SNIVELY, Ref. in Baumg. Jahresber., 1901. — [45] GOLDSBOROUGH, rn. of the amer. med. assoc., 1901. — [46] SEARS, Boston med. and surg. 901. — [47] NEISSER, Deutsche med. Woch., 1892. — [48] AUDEOUD, Rev. l. Suisse rom., 1893, t. 13. — [49] HUGHES & CARTER, Ther. Gaz., 1894. — BECKER, Münch. med. Woch., 1898. — [51] HUBER & BLUMENTHAL, Berl. ›ch., 1897. — [52] PANSINI, Zieglers Beitr. z. path. Anat., 1893, Bd. 12. — ›NE, La cura della polmonite crupale collo siero antidifterico, 1898. — MON, Méd. moderne, 1901. — [55] CAPITAN, ibid. — [56] RAYNAUD, ibid. — R, Arch. f. Ophthalmol., 1902, Bd. 54; Bericht über die 30. u. 31. Verıg der ophthalmolog. Ges., Heidelberg 1902 u. 1903.

XXXI.

Immunität bei den durch den Micrococcus meningitidis cerebrospinalis (Diplococcus intracellularis meningitidis) verursachten Erkrankungen.

Von

A. Weichselbaum

in Wien.

Da unter den durch den obengenannten Coccus verursachten Krankheiten die Meningitis cerebrospinalis die häufigste und wichtigste ist, so wäre hier vor allem die Immunität gegen diese Krankheit und zwar zunächst die angeborene und die durch Krankheiten erworbene Immunität zu besprechen. Allein unsere Kenntnisse über die letztgenannten Arten von Immunität sind fast Null, so dass wir uns hier bloß mit der künstlichen Immunität gegen den Micrococcus meningitidis cerebrospinalis, welchen wir der Kürze halber Meningococcus nennen wollen, zu befassen haben.

Freilich liegen auch über diese Art von Immunität bisher nur zwei Arbeiten vor, nämlich von JÄGER[1] und von LEPIERRE[2]. Doch auch von diesen behandelt die erstere die künstliche Immunisierung nur nebenbei, da der Autor bloß den Zweck verfolgte, durch Immunisierung von Tieren ein genügend hochwertiges Serum zu erhalten, welches auch in höheren Verdünnungen die »echten Meningokokkenstämme« agglutiniert, die verwandten oder mehr weniger ähnlichen Kokken aber unbeeinflusst lässt. Zu diesem Behufe wurden nur Kaninchen verwendet, welchen JÄGER abgetötete und in Kochsalz aufgeschwemmte Kulturen in die Ohrvene injizierte, wobei er mit kleinen Dosen begann und bei den späteren Injektionen zu immer größeren und schließlich zu sehr großen Mengen überging. Das Blutserum dieser Tiere wurde dann nicht auf seine immunisierende, sondern, wie schon früher erwähnt, bloß auf seine agglutinierende Fähigkeit geprüft; überdies muss noch unter Hinweis auf die in diesem Handbuche, 13. und 14. Lieferung S. 263 u. ff. und 273 u. ff. angeführten Gründe bemerkt werden, dass die von JÄGER benützten »echten Meningokokkenstämme« offenbar gar nicht dem Micrococcus meningitidis cerebrospinalis entsprachen.

Was die Immunisierungsversuche von LEPIERRE betrifft, so wurden bisher bloß die bei kleinen Tieren von ihm erhaltenen Resultate mitgeteilt, während er sich den Bericht über die an größeren Tieren gewonnenen Ergebnisse für einen späteren Zeitpunkt vorbehielt.

Da LEPIERRE auch über die Art der Bildung giftiger Produkte seitens des Meningococcus Untersuchungen angestellt hatte, und mit diesen seine Immunisierungsversuche im Zusammenhange stehen, so wollen wir zunächst die erstgenannten Untersuchungen berücksichtigen.

LEPIERRE behauptet, dass giftige Körper sowohl in den Zellleibern des Meningococcus enthalten seien, als auch von diesen Kokken ausgeschieden werden; er bezeichnet sie zusammen als das Meningokokkentoxin. Dasselbe hat, wie er behauptet, viele Analogieen mit dem Gonokokkentoxin und findet sich in Fleischbrühekulturen schon nach einigen Tagen. Spritzt man spontan abgestorbene oder durch Erhitzen auf 56—58° getötete Meningokokken einem der gewöhnlichen Versuchstiere unter die Haut oder in die Bauchhöhle, so entsteht eine fieberhafte Reaktion; das Tier ist traurig und zeigt keine Fresslust. Bei der subkutanen Einverleibung kann es auch lokal zur Abszessbildung kommen. Die Erscheinungen dauern, wenn die Dosis keine tödliche war, 3—4 Tage, während welcher Zeit das Tier auch viel von seinem Körpergewicht verliert. Es kann dann nach mehreren Wochen noch zu Grunde gehen oder es erholt sich langsam und zeigt dann einen gewissen Grad von Immunität, die durch weitere Injektionen von abgetöteten Kokken noch einer Steigerung fähig ist. Nach intravenöser Einverleibung treten die gleichen Erscheinungen auf, nur in kürzerer Zeit und in höherem Grade.

LEPIERRE stellte das Toxin auch in konzentrierter Form dar und zwar zunächst in der Art, dass er Fleischbrühekulturen mit $^1/_{10}$ Glycerin versetzte und im Wasserbade bei 50° so lange eindampfte, bis sich kein Gewichtsverlust mehr zeigte. Es blieb hierbei eine dunkelgelbe, in Wasser lösliche Masse zurück, welche sowohl den in der Kulturflüssigkeit als den in den Bakterienleibern befindlichen Anteil des Toxins enthält. Sie ist sehr giftig nnd behält ihre Eigenschaften, falls sie im Dunklen und bei gewöhnlicher Temperatur aufbewahrt wird. Sie erzeugt bei verschiedenen Tieren die Erscheinungen einer allgemeinen Intoxikation und, wenn sie in genügender Menge eingeführt wird, auch den Tod; bei subkutaner Einverleibung kommt es überdies lokal zur Nekrose und Abszessbildung.

Für dieses Toxin sind auch größere Tiere empfänglich, und zwar relativ mehr als die kleineren, von denen Meerschweinchen wieder weniger empfänglich sind als Kaninchen, und Mäuse weniger als Meerschweinchen; auch Ratten und Tauben zeigen Empfänglichkeit. LEPIERRE behauptet, dass es ihm durch wiederholte Tierpassage gelungen sei, die Virulenz des Meningococcus sehr bedeutend zu steigern. Freilich änderten sich hierbei angeblich auch die morphologischen und kulturellen Eigenschaften in einer Weise, dass man Zweifel hegen muss, ob der so veränderte Coccus noch der echte Meningococcus war; wenigstens sind diese Zweifel so lange berechtigt, als die von LEPIERRE gewonnenen Resultate nicht von anderen Seiten bestätigt werden.

Auch aus dem hypervirulenten Meningococcus stellte LEPIERRE durch die früher beschriebene Methode ein Toxin dar; desgleichen erhielt er letzteres, wenn er die Organe eines an Infektion mit dem Meningococcus verendeten Kaninchens bei 37° mazerierte und die Flüssigkeit filtrierte; das auf diese Weise gewonnene Toxin war sogar noch wirksamer.

Im übrigen ist noch zu bemerken, dass LEPIERRE durch Zusatz von Alkohol zu Fleischbrühekulturen des gewöhnlichen und des hypervirulenten Meningococcus ebenfalls einen sehr giftigen Niederschlag er-

hielt; doch auch der im Alkohol gelöste Teil der Kultur war toxisch, nur in viel geringerem Grade. Auch durch Ammonsulfat wurde das Toxin gefällt.

Indem wir nun zur Besprechung der Immunisierungsversuche Lepierres kommen, soll zunächst hervorgehoben werden, dass der genannte Autor sowohl gegen den Meningococcus, den gewöhnlichen und den hypervirulenten, als auch gegen das Toxin immunisierte.

Für die Immunisierung gegen den gewöhnlichen Meningococcus empfiehlt Lepierre, das Sediment von 1—2 Monate alten oder sterilisierten Fleischbrühekulturen durch Zentrifugierung oder Dekantation von der Flüssigkeit zu trennen, dann zu waschen und hiervon zuerst eine kleine Menge (einige Milligramm) subkutan oder intraperitoneal zu injizieren. Sobald sich das Tier erholt hat, wiederholt man die Injektion. Auf diese Weise kann man Kaninchen und Meerschweinchen im Laufe von 2—3 Monaten so weit immunisieren, dass sie das 20—30fache der tödlichen Dosis vom gewöhnlichen Meningococcus vertragen; sie sind aber hiermit nicht immun geworden gegen den hypervirulenten Meningococcus.

Bei dieser Art von Immunisierung verlor Lepierre einen großen Teil seiner Versuchstiere, die an Kachexie zu Grunde gingen; das gleiche geschah bei Immunisierung mit dem Toxin sowie mit den lebenden Bakterien.

Will man gegen das Toxin des gewöhnlichen Meningococcus immunisieren, so ist es nach Lepierre am empfehlenswertesten, hierzu die vollständigen Kulturen oder das Glycerinextrakt zu verwenden, wobei man mit kleinen Dosen beginnen und allmählich zu größeren Mengen übergehen soll. Doch auch bei dieser Methode erzielt man nur schwer einen höheren Grad von Immunität, und Lepierre hatte überdies große Verluste unter seinen Versuchstieren zu verzeichnen.

Was die Immunisierung gegen den hypervirulenten Meningococcus betrifft, so hatte Lepierre hierfür verschiedene Methoden ausprobiert. Er wählte zuerst die intravenöse Injektion von kleinen Mengen lebender Kulturen und steigerte allmählich die Dosis; auf diese Weise erzielte er nach 7—8 Monaten eine Immunität gegen das 1000fache der Dosis letalis.

Weiter immunisierte er mit Kulturen, welche durch Erwärmung auf 66—68° abgetötet worden waren, und von denen zuerst kleine, später immer größere Mengen subkutan oder intraperitoneal injiziert wurden. Da diese Methode gute Resultate gab, verwendete er sie auch bei großen Tieren.

Endlich benützte er für die Immunisierung gegen den hypervirulenten Meningococcus durch Chloroform sterilisierte Kulturen und zwar mit gleichem Erfolge wie bei den vorgenannten Methoden.

Die Versuche, Kaninchen gegen das Toxin des hypervirulenten Meningococcus zu immunisieren, gelangen zwar auch, aber sie wurden nur in spärlicher Zahl ausgeführt.

Was nun die Wirksamkeit des Blutserums betrifft, welches Lepierre bei seinen verschiedenen Immunisierungsversuchen gewonnen hatte, so zeigte das Serum der gegen den gewöhnlichen Meningococcus mit Kulturen immunisierten Tiere sowohl eine antitoxische als eine präventive Wirkung, aber nur in geringem Grade, während diese beiden Wirkungsarten bei dem Serum der gegen das Toxin immunisierten Tiere deutlich ausgesprochen waren; auch eine kurative Wirksamkeit konnte beobachtet werden. Desgleichen konnte Lepierre die genannten drei

Virkungsarten an dem Serum der gegen den hypervirulenten Meningooccus immunisierten Tiere konstatieren, freilich nur in mäßigem Grade.

Wir sehen also, dass die bisherigen Untersuchungen über die künstiche Immunität gegen den Meningococcus sowie über Gewinnung eines leilserums nicht nur an Zahl gering sind, sondern dass sie auch nach einer Richtung hin zu abgeschlossenen Ergebnissen geführt haben; weitere Untersuchungen sind daher abzuwarten.

Litteratur.

ÄGER, Ztschr. f. Hyg., 1903, Bd. 44.
EPIERRE, Journ. de physiol. et path. gén., 1903.

XXXII.

Streptokokkenimmunität.

Von

Prof. Dr. v. Lingelsheim

in Beuthen (Oberschl.)

I. Die aktive Immunität bei Mensch und Tier.

Die frühere Annahme, dass Immunität nur durch Ueberstehen einiger weniger Infektionskrankheiten erworben werden könne, erwies sich als unhaltbar, nachdem die Arbeiten des letzten Jahrzehntes ein tieferes Eindringen in Ursachen und Wesen der Immunisierung ermöglicht und dieselbe der experimentellen Bearbeitung zugänglich gemacht hatte. Immer mehr ist man seitdem geneigt, die Bildung von Schutzstoffen nicht als einen zufälligen, sondern als einen mit dem infektiösen Krankheitsprozess innig zusammenhängenden Vorgang aufzufassen. Nur einige wenige Erkrankungen scheinen hier noch eine Ausnahme zu machen, und zu diesen gehören nach manchen Autoren auch die durch S. bedingten Infektionen. Man beruft sich dabei auf die nicht seltenen Rezidive, die Neuerkrankungen bald nach Ueberstehen einer früheren Infektion, das habituelle Erysipel u. s. w. Früh schon wurde versucht, die Frage experimentell zu lösen. FEHLEISEN[1] impfte einige Lupuskranke erfolgreich mit Reinkulturen, die er aus Erysipel gewonnen hatte. Die Wiederholung der Impfungen nach einigen Wochen blieb unwirksam, obwohl die Kulturen noch genügend virulent waren. Ein negatives Resultat ergaben dagegen die 17 Jahre später ausgeführten Versuche von KOCH & PETRUSCHKY[2], deren Beweiskraft jedoch für diese Frage nicht hoch anzuschlagen ist. Gleichfalls negativ waren die Versuche von NEUFELD[3], welcher Mäuse mit dem Serum von Kranken (kurz nach dem Fieberabfall) und von Rekonvaleszenten gegen die tödliche Dosis zu immunisieren versuchte. Das Resultat wurde auch nicht günstiger, wenn der aus dem Kranken selbst isolierte S. gegen das Serum geprüft wurde. Auch gegen die Beweiskraft dieser Ergebnisse wird sich einwenden lassen, dass bei der bisherigen Methodik sehr wohl kleine Mengen von Immunkörpern der Beobachtung entgehen können.

Bei der Verschiedenartigkeit der von den S. bei dem Menschen inaugurierten Prozesse lässt sich annehmen, dass der Grad der durch das Ueberstehen einer S.-Infektion erworbenen Immunität ein sehr verschiedener ist. Man wird auch damit zu rechnen haben, dass geringere Grade der Immunität vielleicht nur gegen den S. der früheren Erkrankung

esp. die demselben sehr nahestehenden Formen schützen, und nur on kurzer Dauer sind. Jedenfalls besteht aber zur Zeit noch kein irund, das Eintreten einer gewissen aktiven Immunität bei dem Menchen infolge Ueberstehens einer S.-Infektion zu leugnen oder nur als anz ausnahmsweises Vorkommnis hinzustellen.

Entgegen den schwankenden Erfahrungen am Menschen hinterlässt ie wichtigste S.-Infektion der Pferde, die Druse, wenigstens nach den ieisten Autoren, einen 1—2 Jahre währenden Schutz. Die übrigen laustiere haben bis dahin wenig Gelegenheit zu entsprechenden Bebachtungen gegeben. Zum Teil handelt es sich auch hier, z. B. bei en Galtstreptokokken, um Varietäten, die in einem ziemlich weiten 'erwandtschaftsverhältnis zu den uns vorwiegend interessierenden Forien stehen.

Dass die S. keineswegs unfähig sind, im Tierkörper Schutzstoffe zu ilden, hat vor allem die erfolgreiche Immunisierung zunächst der leineren Laboratoriumstiere (Kaninchen) gezeigt.

Die verschiedensten Methoden führen hier bei geeigneter Ausführung um Ziel. Am besten beginnt man mit der Einführung weniger viruenten Materiales, das noch gerade eine deutliche Reaktion (Erysipel) ur Folge hat. Sind nach einigen Wochen alle Erscheinungen abgeaufen, so wird die Impfung mit einer größeren Dosis wiederholt. Für ie weitere Behandlung kann man in der Regel schon zu kleinen lengen hochvirulenten Materiales übergehen.

Dies Verfahren (DE PAOLIS, ROGER[4]), das sich am meisten der 'ASTEURschen Vaccination gegen Milzbrand nähert, setzt voraus, dass ian im Besitze einer geeignet abgeschwächten Kultur ist, die bei einer ewissen Dosierung noch deutliche lokale Reaktionen macht, aber nicht ötet und das Allgemeinbefinden zu schwer schädigt. Im andern Falle iuss die hochvirulente Kultur erst abgeschwächt werden. Häufig ist usreichend, wenn man dieselbe der spontanen Abschwächung durch ingeres Aufbewahren auf gewöhnlichem Agar oder Bouillon bei Zimmeremperatur überlässt. Auch die bekannten Abschwächungsmittel können ngewandt werden. DE GIAXA & PANE[6], sowie GROMAKOWSKY[7] errärmten die Kulturen (1 Stunde auf 50°), Verfasser[13] setzte Jodtrichlorid i abgestuften Mengen zu, KNORR[8] erreicht den gleichen Zweck durch läusepassage*).

Wie aber auch bei der Abschwächung verfahren wird, jedenfalls iuss man zu einer Kultur gelangen, die in gewisser Dosis nur deutliche ıkale Reaktion bedingt. Das stellt sich bei manchen Stämmen als eine ar nicht so leichte Aufgabe dar; es empfiehlt sich dann die Behandıng mit den durch Erwärmung (mindestens 1stündige auf 70°) abgeöteten S.-Leibern einzuleiten. Man benutzt hierzu, je nach Reichlicheit des Wachstums, den Bodensatz von 50, 100 ccm oder noch mehr ouillonkultur und injiziert intravenös, da unter der Haut die gleichen .-Mengen häufig nur zu Eiterung und Knotenbildung führen und damit ür die Immunisierung unwirksam werden. Die Tiere fiebern auf diesen lingriff einige Tage, nehmen auch leicht an Gewicht ab, werden jedoch cheinbar in ihrem Wohlbefinden wenig beeinträchtigt. Nach etwa 4 Tagen kann man dann meist schon die 10fache, ja 100fache töd-

*) Das KNORRsche Verfahren steht im Widerspruche zu den Angaben anderer ARONSON), wonach die Mäusepassage die Virulenz für Kaninchen steigert. Sicherer edenfalls führt die Passage von Meerschweinchen und Ratte zum Ziel.

liche Dosis der lebenden Erreger applizieren, ohne mehr als eine lokale Reaktion zu erzielen. Ist eine gewisse Grundimmunität auf dem einen oder anderen Wege einmal eingetreten, so macht die weitere Steigerung durch Einverleibung immer größerer Mengen hochvirulenten Materiales meist keine Schwierigkeiten.*)

Die Immunisierung der größeren Tiere, Ziege, Esel, Pferd, kann nach den gleichen Prinzipien, wie sie hier für das Kaninchen auseinandergesetzt wurden, vorgenommen werden. Ich habe es auch bei dem Pferde für richtiger gefunden, zunächst mit weniger virulentem, abgeschwächtem Materiale zu beginnen und lokale Reaktionen zu bewirken, als von vornherein mit kleinsten, keine Reaktion verursachenden Mengen hochvirulenter S., wie es Marmorek angab. Neben der subkutanen Applikation ist auch verschiedentlich die intravenöse angewandt. Es treten jedoch hierauf häufig, namentlich nach wiederholter Behandlung, sehr bedrohliche Zustände auf, die zum Tode der Tiere führen können.

Außer nach den genannten Methoden hat man auch durch Einführung der Gifte (Kulturfiltrate) zu immunisieren versucht (Roger, van de Velde). Gute Resultate sind jedoch auf diese Weise nicht erzielt; das kann nicht überraschen, wenn man sich vergegenwärtigt, dass bei der S.-Wirkung verschiedene Faktoren in Betracht gezogen werden müssen und dass speziell die Kulturfiltrate nur ausnahmsweise überhaupt spezifische Stoffe enthalten.

Das S.-Gift hatte schon im vorigen Bande seine Erledigung gefunden, inzwischen sind jedoch eine Reihe von Arbeiten erschienen, die mich veranlassen, an dieser Stelle noch einmal kurz darauf einzugehen. Es ist zunächst daran festzuhalten, dass die hochtiervirulenten S. kein Gift oder nur Spuren eines solchen in die Kulturflüssigkeit übergehen lassen. Gegenüber anders lautenden Behauptungen bin ich mit der Zeit immer misstrauischer geworden, um so mehr, als nach verschiedenen in der Litteratur vorhandenen Angaben die sichere Abtötung der S. nicht gelingt und auch Filtrate noch einzelne S. enthalten können (siehe auch Aronson[27]). Die Giftigkeit dieser Art S. ist an das Protoplasma gebunden; höhere Temperaturen setzen sie erheblich herab, nicht aber (nach Aronson) eine vorsichtige Abtötung durch Chloroform. Ein analoges Verhalten zeigen auch die meisten beim Menschen in hochvirulenter Form (bei akut septischen Prozessen) auftretenden S. Was alle diese hochvirulenten S. auszeichnet, ist nicht eine hohe Giftigkeit, sondern die besondere Fähigkeit zum Widerstande gegenüber den bactericiden Kräften des Organismus. Außer diesen Formen kommen aber auch unzweifelhafte Giftbildner bei den S. vor; diese finden sich aber, wie ich schon früher ausführte[14], mehr bei subakuten und chronischen Prozessen. Ich habe dann weiter gezeigt, dass es gelingt, auch die tiervirulenten Formen in solche Modifikationen überzuführen und zwar dadurch, dass dem S. in dem Tierkörper erhebliche Wachstumswiderstände entgegengesetzt werden. Auf einem im Prinzip gleichen Wege ist später Marmorek zur Herstellung von Giften gelangt. Auch die Simonschen[15] Versuche führten zu dem gleichen Resultat. Bei den auf die eine oder andere Weise gewonnenen Toxinen der S. scheint es sich, soweit sich bis jetzt erkennen lässt, um die gleiche, durch Erwärmung auf ca. 70° zerstörbare, Substanz zu handeln. Von ihr ganz verschieden ist das Hämolysin. Dasselbe ist nicht giftig und nach den Untersuchungen von

* Neufeld[30] legt besonderen Wert auf länger währende, starke Reaktionen, die dem Kaninchen wenigstens schon in relativ kurzer Zeit eine hohe Immunität verleihen sollen.

SCHLESINGER[16] äußerst thermolabil. Die Hämolysierung ist vorwiegend eine Eigenschaft der hochvirulenten S. und findet sich nur in sehr geringem Grade oder gar nicht bei den toxinbildenden.

Wirksame Antikörper sind bis dahin weder gegen das Toxin noch gegen das Hämolysin dargestellt. Es dürfte auch sehr fraglich sein, ob sich mit Hilfe derselben eine Infektion mit virulentem Materiale bekämpfen ließ.

II. Die Eigenschaften des Immunserums.

Obwohl die Immunisierung gegen S. schon sehr frühzeitig und, an verschiedenen Stellen auch mit Erfolg, in Angriff genommen wurde, hat die Herstellung wenigstens eines kräftig wirksamen Immunserums ebenso wie bei Milzbrand lange Zeit auf sich warten lassen. Wenn ich von den neueren NEUFELDschen[30] Arbeiten, die sich aber nur auf die Immunisierung von Kaninchen beziehen, absehe, so ist es zur Zeit nur das von ARONSON hergestellte Präparat, dem man, insoweit der Tierversuch in Betracht kommt, die Bezeichnung eines Schutz- und Heilmittels zuerkennen darf. Mit Hilfe dieses Serums ist es auch gestattet, an die Lösung mancher theoretischer Fragen heranzugehen, die bei dem bisherigen Stande der Technik noch in weitem Felde lag.

Das Präparat wird hergestellt durch Immunisierung von Pferden mit einem durch zahlreiche Mäusepassagen hochvirulent gezüchteten Scharlachstreptococcus. Schon sehr kleine Bruchteile eines Kubikcentimeters (0,0005 ccm) davon genügen, um Mäuse gegen eine 24 Stunden später erfolgende Infektion mit der 10fach tödlichen Dosis des hochvirulenten S. zu schützen. Durch Steigerung der Serumdosis lässt sich aber noch ein sicherer Schutz gegen erheblich größere Virusmengen, bis zur 100000fachen und darüber tödlichen Dosis, erzielen. Hierbei verdient hervorgehoben zu werden und eröffnet eine gute Perspektive für die Zukunft, dass die erforderlichen Serummengen langsamer wachsen als die zur Infektion verwendeten Dosen, so dass beispielsweise mit der 1000fachen Serummenge sich gegen die 100000fache tödliche Dosis immunisieren lässt. Hiermit mag es auch zusammenhängen, dass sich die Chancen für die Heilung recht günstig stellen. Bei einer Infektion mit der 10fach tödlichen Dosis gelang es ARONSON[27] noch nach 6 Stunden mit der 20fachen, nach 24 Stunden (12—20 Stunden vor dem Tode der Kontrolltiere) mit der 100fachen Immunisierungsdosis einen Teil der Tiere zu heilen. Das wären, wenn sie sich weiter bestätigen sollten, allerdings ausgezeichnete Resultate. Soweit sich bis jetzt übersehen lässt, ist ein so hochwirksames Serum gegen alle oder wenigstens einen großen Teil der beim Menschen vorkommenden S. wirksam, vorausgesetzt, dass sie sich im tiervirulenten Zustande befinden. Auch gegenüber der Infektion der Mäuse mit Drusekokken war eine, wenn auch schwächere, Wirkung zu erkennen. Zu Bedenken giebt aber wieder die Beobachtung Anlass, dass die Tierart, in der das Serum zur Anwendung kommt, nicht gleichgiltig ist. Bei Kaninchen z. B. sind auch unter Berücksichtigung des Körpergewichts größere Serummengen für den gleichen Effekt erforderlich als bei der Maus, so dass unter Serummengen von 0,5—1,0 ccm (ARONSONsches 25faches Präparat) nicht heruntergegangen werden darf.*)

*) Aehnliche Beobachtungen machte SOBERNHEIM beim Milzbrandserum.

Die Aronsonschen Angaben über die hohe Wirksamkeit seines Präparates wurden bei der Nachprüfung durch andere Autoren bestätigt (Meyer, Neufeld). Auch das auf seinen Wunsch vor kurzem dem Verfasser zur Verfügung gestellte Serum entsprach durchaus den gehegten Erwartungen.

Ueber die Eigenschaften, denen das Streptokokkenimmunserum seine schützenden und heilenden Wirkungen verdankt, ist noch nicht viel Sicheres bekannt. Man weiß zunächst, dass solches Serum eine schwach entwickelungshemmende Kraft besitzt, die sich auch in vitro nachweisen lässt. Sät man gleiche Mengen S. in normales und Immunserum der gleichen Tierart, so ergiebt die nach einigen Stunden vorgenommene Kolonieenzählung auf der Platte geringere Keimmengen in dem Immunserum als in dem normalen Serum. Weiter wird auch, wie ich früher nachwies, die Hämolyse durch Zusätze von Immunserum zurückgehalten. Es hat sich mir früher als zweckmäßig ergeben, zum Nachweise dieser baktericiden Wirkungen nicht den virulenten S., sondern eine abgeschwächte Modifikation zu verwenden. Es gelang dann Keimverminderung und Herabsetzung der Hämolyse viel deutlicher und auf längere Zeiträume zu erweisen als bei Verwendung hochvirulenter S., wo sich in der Regel schon nach 24stündigem Aufenthalt im Brutschrank die Unterschiede in den mit Immunserum und normalem Serum beschickten Röhrchen vollständig ausgeglichen haben. Das Auftreten mikroskopischer Veränderungen unter der Einwirkung des Immunserums wird von den meisten Autoren (Roger, Bordet, Marchand u. a.) geleugnet. Bei Prüfung gegen weniger virulente S. kann man jedoch Quellungserscheinungen und Abnahme der Färbbarkeit häufig nachweisen; auch Menzer[44] hat über solche Beobachtungen berichtet.

Wenn sich somit auch nicht behaupten lässt, dass das Immunserum in vitro gegen S. indifferent sei, so ist doch andererseits sicher, dass wir mit diesen Wirkungen allein noch nicht die Schutz- und Heilkraft erklären können. Die sich hier weiter ergebenden Fragen aufzuklären, haben sich Bordet und namentlich Denys und seine Schüler angelegen sein lassen. Bordet[17] konnte zeigen, dass sich Meerschweinchen, die mit Immunserum vorbehandelt waren, bei der nachfolgenden intraperitonealen Infektion mit virulenten S. wesentlich anders verhalten als unbehandelte Tiere. Bei den letzteren kam es zwar auch im Laufe der Infektion zu einer Leukocytose in der Bauchhöhle, aber nicht zu einer Phagocytose. Die Leukocyten gingen den virulenten S. aus dem Wege, obwohl sie anscheinend noch völlig normal waren. Bei den behandelten Tieren trat dagegen eine lebhafte Phagocytose ein, die zur Vernichtung der S. führte. Ich habe später die Bordetschen Angaben voll bestätigen können[14]. Die Infektion mit virulenten S. verlief bei den behandelten Tieren genau so, wie bei den unbehandelten mit unvirulenten.

Zu einer anschaulichen Demonstration dieser Verhältnisse ist nötig, zur Impfung entweder weniger virulentes Material oder, wie Bordet und Verfasser es thaten, als Versuchstier nicht das Kaninchen, sondern das Meerschwein zu wählen. Andernfalls gestaltet sich das Verfolgen namentlich der Phagocytose — wie die Angaben von Michaelis bestätigen — naturgemäß sehr schwierig.

Denys[19-23] und seine Schüler ergänzten sehr schön die Bordetschen Versuche durch solche in vitro. Setzten sie normales Serum zu normalen Kaninchenleukocyten und virulenten S. hinzu, so war die Keimabnahme nur geringfügig. Wurde aber das normale Serum durch

Immunserum ersetzt, so trat eine lebhafte Phagocytose ein, die zu einer vollständigen Abtötung führte. Virulente S. verhielten sich unter Einwirkung des Immunserums wie avirulente, wobei hinzugefügt sein mag, dass nach DENYS[23] die Virulenz, der Widerstand gegenüber der Inkorporierung auf sehr widerstandsfähigen, weder durch Kochen, noch durch Behandeln mit Säuren und Alkalien zerstörbaren physikalischen Eigenschaften beruhen muss.

Die Herabsetzung der Virulenz unter Einfluss des Immunserums wurde schon von ROGER beobachtet, von ihm aber fälschlich als das Resultat einer in vitro vollzogenen Abschwächung aufgefasst. Eine energische Abschwächung bewirkte aber das Immunserum, wie F. MEYER[38] zeigte, erst im Tierkörper. Das Immunserum leitet den Vorgang nur ein, und bedarf für jede weitere Etappe in der Auflösung der Mitwirkung lebendiger Zellkräfte.

Aus den angeführten Thatsachen ergiebt sich, dass bei der Abtötung der S. im immunisierten Tiere jedenfalls 2 Komponenten wirksam werden, deren eine in dem Serum, deren andere dagegen in den lebenden Leukocyten (wobei vorderhand dahingestellt sein mag, ob die Leukocyten die einzigen hierzu befähigten Zellen sind) gelegen ist. Auch bei der Immunität gegenüber verschiedenen anderen Bakterien haben wir es, soweit dieselbe auf bakteriolytischen Vorgängen beruht, mit dem Zusammenwirken zweier verschiedener Komponenten zu thun, von denen die eine, der im Serum vorhandene Immunkörper, mit dem aufzulösenden Bakterium in eine Art Verbindung tritt, während die andere die Auflösung und zwar auf fermentativen Wege, bewirkt. Zu dem zweiten Akte sind bei manchen Bakterien schon die in die Exsudatflüssigkeit übergehenden Fermente ausreichend, während für die Auflösung der S. ein komplizierterer Apparat, wie ihn nur die lebende Zelle zu bieten vermag, erforderlich ist. Es ist übrigens noch zweifelhaft, ob der Immunkörper mit den S. eine Verbindung eingeht. ARONSON gelang es bis dahin nicht, in seinen Versuchen nach dem Schema der EHRLICHschen Absorption, seinem Serum durch längeren Kontakt mit S. die wirksamen Bestandteile zu entziehen. Insofern aber verhalten sich unsere Immunkörper den sonst bekannten analog, als sie, wie diese, gegen schädigende Einwirkungen recht widerstandsfähig sind. Erwärmung auf 62—65° schädigt sie nicht wesentlich, ebensowenig längere Aufbewahrung, auch unter Zusatz von Konservierungsmitteln wie 0,4 % Trikresol (ARONSON[27]).

Die Auflösung der S. geht im aktiv wie passiv immunisierten Tiere ziemlich langsam vor sich, viel langsamer jedenfalls, als wir es bei vielen anderen Bakterien, Cholera-, Typhusbazillen, gewohnt sind. Noch viele Stunden nach der intraperitonealen Einführung finden sich lebende Kokken in der Bauchhöhle. Häufig sind auch Spättode anscheinend geretteter Tiere, woraus zu schließen ist, dass die Vernichtung aller S. eine für den Organismus schwer zu bewältigende Aufgabe darstellt.

Was bisher über Wirkungen und Eigenschaften des S.-Immunserums mitgeteilt wurde, bezog sich auf Sera, die durch Immunisierung mit einem hochtiervirulenten S. hergestellt waren. Solange es sich dabei um Präparate mit geringem Gehalt an Immunkörpern handelte, richtete sich — darauf haben namentlich die belgischen Forscher (VAN DE VELDE[25]) aufmerksam gemacht — ihre Wirksamkeit vorwiegend oder gar ausschließlich gegen den S., mit welchem die Immunisierung ausgeführt wurde. Diese Beobachtung gab Veranlassung zu dem Versuch, durch

Behandlung mit möglichst vielen S.-Formen polyvalentes Serum herzustellen. Neuere Versuche haben jedoch wieder ergeben, dass ein auch nur mit einem tiervirulenten S. hergestelltes, aber hochwirksames Serum auch gegenüber S. verschiedener Herkunft kräftigen Schutz verleiht, vorausgesetzt, dass es sich dabei um tiervirulente Modifikationen handelt. Die Notwendigkeit zur Herstellung polyvalenter Sera, wie sie für die Schweineseuche von der Mehrzahl der Autoren anerkannt wird, lässt sich also, soweit tiervirulente S. in Betracht kommen, kaum noch aufrechterhalten.

Anders verhält es sich aber mit dem Tavelschen[31–34] Vorschlage, zur Immunisierung überhaupt nicht die tiervirulenten Modifikationen, sondern die möglichst unveränderten menschenpathogenen S. zu wählen. In der That liegt bis jetzt kein einwandfreier Beweis vor, dass ein mit tiervirulenten S. erzeugtes und gegen diese sehr wirksames Serum auch gegenüber den für den Menschen pathogenen Formen sich zu bethätigen vermag. Dass mit der Oktroyierung der Tiervirulenz nicht bloß gewisse Eigenschaften gesteigert, sondern auch früher vorhandene völlig in den Hintergrund gedrängt werden, lehren die Koch-Petruschkyschen Versuche wie die Agglutination. Aus den ersteren geht speziell hervor, dass die tiervirulenten S. ihre Virulenz für den Menschen zum größten Teile eingebüßt haben. Man wird da wohl mit der Möglichkeit rechnen dürfen, dass Substanzen, die sich gegen die besondern, die Virulenz ausmachenden Faktoren — und solche haben wir in unsern Immunkörpern zu suchen — richten, verschieden sind, je nachdem ein Serum mit tiervirulenten oder mit menschenvirulenten S. hergestellt ist. Liegen die Verhältnisse aber wirklich so — müsste man zur Immunisierung mit nur menschenvirulenten S. greifen —, so wird man bekennen müssen, dass die Herstellung wirklich brauchbarer S.-Immunsera noch in ziemlich weitem Felde liegt.

Die Schwierigkeiten, die sich uns hier entgegenstellen, liegen zunächst auf dem Gebiete der Immunisierung. Der Tierkörper ist keine Retorte, in die bloß ein Gift eingefüllt zu werden braucht, um nach einiger Zeit das entsprechende Gegenmittel zu liefern. Damit der Tierkörper größere Mengen Immunkörper, wie wir sie für ein praktisch brauchbares Heilserum bedürfen, liefert, muss er entsprechend stimuliert werden. Das gelingt aber nach allen Erfahrungen nur durch hochwirksames Material, wie es die menschenpathogenen S. wenigstens für die bisher zur Immunisierung benutzten Tierarten nicht darstellen. Wohl lassen sich auch bei diesen, namentlich im weiteren Verlauf der Immunisierung und bei intravenöser Einverleibung, heftige Reaktionen erzeugen. Hierbei handelt es sich aber um das Resultat einer erworbenen Ueberempfindlichkeit, unter deren Einfluss selten wirksame Immunstoffe gebildet werden.

Die zweite, vielleicht noch mehr ins Gewicht fallende Schwierigkeit liegt in der bisher vorhandenen Unmöglichkeit, derartige Präparate zu prüfen. Die Prüfung am Tier, deren wir uns bei allen anderen Serumpräparaten mit gutem Erfolge bedienen, versagt hier oder ist wenigstens so grob und approximativ, dass sie kaum als solche bezeichnet werden kann. Ohne Prüfung aber giebt es keine Kontrolle, und ohne diese sind keine Fortschritte in der Immunisierungstechnik möglich. Ob ein behandeltes Tier überhaupt Immunkörper gebildet hat, wieviel, bleibt lediglich Sache der Mutmaßung.

Trotz der hier kurz skizzierten Bedenken sind dem Vorgange Tavels: Moser[40, 41, 42] und Menzer[43, 44, 45] gefolgt. Tavel wie Moser behandeln

ihre Tiere zugleich mit zahlreichen S.-Stämmen, TAVEL mit solchen verschiedener Herkunft, MOSER speziell mit solchen, die aus Scharlachfällen stammen. Ich halte hier den Versuch, polyvalente Sera herzustellen, für berechtigt, da bei der Schwierigkeit, mit wenig virulentem Materiale höhere Immunitätsgrade zu erzielen, zweckmäßig den individuellen oder feineren Artunterschieden der S. Rechnung getragen wird. MENZER lässt in der Merckschen Fabrik mit einem aus dem Rachen gezüchteten S. immunisieren und verwendet das in dieser Weise dargestellte Serum vorwiegend zur Behandlung des Gelenkrheumatismus.

Dem MOSERschen Scharlachserum wird von den Klinikern nachgerühmt, dass es auf alle Symptome des Scharlachs, namentlich aber auf Fieber und Allgemeinbefinden, einen außerordentlich günstigen und schnell bemerkbaren Einfluss ausübt. MENZER dagegen sieht nach Anwendung seines Serums die Temperatur steigen, die befallenen Gelenke stärker anschwellen u. s. w. Diese »spezifischen« Reaktionen, mögen sie auch mal in einem Falle eine heilende Wirkung entfalten — BIER erzielte bekanntlich mit Transfusionen normalen Blutes bei Lupus starke und angeblich heilsame Reaktionen — sind Giftwirkungen am Locus minoris resistentiae und gehören in das Gebiet der Giftwirkungen, die dem Serumtherapeuten nichts Neues darstellen. Wahrscheinlich handelt es sich um ähnliche Stoffe, wie sie BAGINSKY von früheren ARONSONschen Präparaten in unliebsamer Erinnerung sind. Tiere, aber auch die meisten gesunden Personen, reagieren auf dieselben erheblich weniger als ein Kranker. Jedenfalls zeigen aber solche Angaben, welch unsicheren Boden man betritt, wenn man auf die Kritik exakter Prüfung Verzicht leistet.

Wertbestimmung des Serums.

Eine einigermaßen exakte Wertbestimmung des Serums ist bis dahin nur am Tiere möglich. Es wird hierbei diejenige Serummenge festgestellt, die einer Maus gegen die 24 Stunden später erfolgende Infektion mit einer sicher tödlichen Dosis S. Schutz verleiht. Man kann dann nach dem Vorgange ARONSONS und analog der Berechnung des Schweinerotlaufserums (in Preußen) als »einfach normal« ein Serum bezeichnen, das die angegebene Immunisierungskraft in 0,01 ccm enthält. Ein Präparat, das dasselbe schon mit 0,001 ccm leistet, ist dann 10fach normal u. s. w. Niemals wird man sich jedoch aus später noch zu erörternden Gründen mit der Feststellung des einfachen Normalwertes begnügen dürfen, sondern muss sich vielmehr vergewissern, ob durch Steigerung der Serumdosis auch Schutz gegen erhebliche Multipla der tödlichen Dosis zu erzielen ist.

Täuschungen sind bei dieser Art der Prüfung nicht ausgeschlossen, namentlich dann, wenn für die Infektion Kulturen höchster Virulenz in maximaler Verdünnung angewandt werden. Die Ursache dafür ist gegeben in individuellen Verschiedenheiten der Versuchstiere, Zufälligkeiten bei der Applikation, vor allem aber darin, dass die S.-Kultur nicht einzelne Kokken, sondern verschieden große Kokkenverbände enthält, die sich nicht zu einer völlig gleichmäßigen Verteilung bringen lassen. Nehme ich mal an, dass 1 Coccus schon die tödliche Dosis darstellt, und dass sich in $^1/_{10}$ ccm einer 1000fachen Kulturverdünnung noch 8 Ketten zu 8, 7, 6 ... 1 Gliedern befinden, so würden bei einer weiteren 10maligen Verdünnung im günstigsten Falle von 10 mit $^1/_{10}$ ccm infizierten Tieren

mindestens 2 gesund bleiben müssen, während von den übrigen verschiedene schon erhebliche Multipla der tödlichen Dosis erhalten. Dies vermag nun bei verschiedenen Untersuchern zu ganz verschiedenen Bewertungen desselben Serums zu führen. A. wird infolge des Ausfalls der 2 Tiere $^1/_{10}$ ccm der 10000fachen Verdünnung noch nicht als die sicher tödliche Dosis betrachten, sondern vielleicht erst das Doppelte oder 10fache dieser Mengen und rechnet demgemäß nur einen 10fachen oder 2fachen Normalwert heraus. B. dagegen bleibt bei dem ursprünglichen Ansatz der tödlichen Dosis und giebt den Wert als 20fach an. Aber auch völlig unwirksame Präparate können bei oberflächlicher Prüfung noch eine Wirkung vortäuschen, wenn die vorbehandelten Tiere zufällig dieselben sind, die wenig oder gar kein Virus erhalten haben. Derartige Irrtümer müssen bei manchen Ausgaben des Marmorekschen Serums unzweifelhaft untergelaufen sein. Es ist deshalb erforderlich, sich niemals mit der Feststellung des einfachen Normalwertes zu begnügen, sondern stets auch darauf zu prüfen, ob durch Steigerung der Serumdosis sich auch Schutz gegen erhebliche Multipla der tödlichen Dosis (100 und 1000fache) erreichen lässt.

Eine größere Präzision in der zahlenmäßigen Wertbestimmung des Serums konnte ich erzielen, wenn ich als Testvirus nicht Bouillonkulturen oder Agaraufschwemmungen, sondern das Herzblut frisch verendeter Mäuse benutzte. In dem Blut der einer akuten Infektion erlegenen Mäuse tritt der hochvirulente S. nicht in Ketten, sondern in Form von Mono- oder Diplokokken auf, deren Zahl auch bei nicht ganz gleichstarker Infektion keinen größeren Schwankungen unterworfen ist. Das Blut wird mit einer graduierten Kapillare entnommen und mit 0,81proz. Kochsalzlösung verdünnt. Ist die Kultur hochvirulent, so genügte meist schon eine dreimalige Passage durch die Maus, um ein in qualitativer wie quantitativer Beziehung genügend gleichmäßiges Testmaterial zu beschaffen.

Neben dem S., mit welchem die Immunisierung durchgeführt ist, wird man noch andere tiervirulente S. verschiedener Herknnft für die Prüfung heranziehen. Ist das Serum sehr wirksam, so spielen allerdings die feineren individuellen oder Artunterschiede der S., die bei geringeren Immunitätsgraden ins Gewicht fallen, keine große Rollen, so dass bei richtiger Abschätzung des Virulenzgrades zum mindesten eine große Anzahl von S. sich der Beeinflussung annähernd gleichmäßig zugänglich erweisen.

Immer aber setzt die Prüfung am Tier voraus, dass der S. für das Tier eine stärkere Virulenz besitzt, eine so starke, dass eine Infektion mit Multiplen der tödlichen Dosis praktikabel ist. Eine solche Virulenz besitzen aber die beim Menschen vorkommenden S. nur ausnahmsweise, meist ist dieselbe viel geringer, oft kaum noch nachweisbar. Es ist deshalb nötig, den S. erst durch Tierpassage tiervirulent zu machen. Diese tiervirulenten Modifikationen sind aber für den Menschen nach den bisherigen Erfahrungen unschädlich, und es ist deshalb noch zweifelhaft, ob man die mit diesen Modifikationen gewonnenen Prüfungsresultate eines Serums auch als Gradmesser der Wirksamkeit gegenüber den menschenpathogenen Formen betrachten darf.

Die bisher durch Behandlung mit unveränderten menschenpathogenen S. hergestellten Sera lassen bei der Prüfung am Tier gegenüber tiervirulenten Formen entweder gar keine oder nur eine sehr geringfügige Wirkung erkennen (Tavels Serum). Außer der Prüfung am Tier haben

wir aber bis jetzt keine Methode, die uns auch nur annähernd über den Immunisierungswert eines Serums Auskunft giebt. Die Bestimmung der agglutinierenden Fähigkeit ist nach allen Erfahrungen für diesen Zweck nicht geeignet. Ebenso ist mir zweifelhaft, ob sich aus der Herabsetzung der hämolysierenden Wirkung, wie ich es früher angestrebt habe, brauchbare Grundlagen für die Beurteilung eines Serums verden konstruieren lassen.

III. Agglutination.

Die ersten Angaben über die Agglutination von S. durch spezifisches 'ierserum rühren von VAN DE VELDE[25] her. Später fanden KRAUS & ,öw[46], dass auch das Serum von Menschen, die mit abgetöteten S. ehandelt waren, agglutinierende Eigenschaften besaß. Als sich dann ı der Folgezeit das Agglutinationsphänomen bei anderen Bakterien als ehr zweckmäßiges Mittel zur Unterscheidung naheverwandter Arten erausstellte, stieg auch das Interesse für dasselbe bei den S. In der 'hat schienen auch hier die ersten Beobachtungen recht vielversprechend. ıALGE & HOSENKNOPF[47] fanden, dass die aus Scharlachfällen gezüchteten S. durch das Serum der Patienten schon in einem Verhältnis von . : 500 agglutiniert wurden, nicht aber diejenigen anderer Provenienz.)amit übereinstimmend waren die Versuche von F. MEYER[36]. Hier agglutinierte ein durch Behandlung mit S. aus Gelenkrheumatismus hergestelltes Serum alle menschlichen S.-Stämme und zwar in der Weise, dass am ıtärksten die aus Gelenkrheumatismus, Angina, Pleuritis serosa stammenden beeinflusst wurden, weniger stark die aus Scharlach. Keine Einwirkung zeigten die pyogenen Formen. Druseserum, wie es PIORKOWSKI & JEZ[48] dargestellt hatten, agglutinierte die Drusekokken, andere S. nur in viel stärkerer Konzentration.

Leider hat jedoch die weitere Prüfung die Verhältnisse als erheblich anders und komplizierter ergeben, als es nach diesen ersten schönen Versuchen scheinen mochte. Die S. haben sich auch hier als Bakterien gezeigt, die der Regeln spotten und den Enthusiasmus kühner Pfadfinder gern zu schanden machen.

ARONSON[28] immunisierte eine Reihe von Pferden mit S., die aus den verschiedensten Krankheitsprozessen (Sepsis, Otitis, Scharlach, Druse) stammten, und prüfte das Serum auf seine agglutinierende Fähigkeit. Dieselbe ergab sich allerdings gegenüber verschiedenen S. als sehr verschieden, jedoch nicht in dem Sinne, wie es nach den oben angegebenen Versuchen zu erwarten war. Am stärksten wird, von seltenen Ausnahmen abgesehen, von einem Serum derjenige S. agglutiniert, der zu der Behandlung des Tieres gedient hat. Andere S. werden gar nicht oder jedenfalls weniger stark beeinflusst, wobei der Grad der Beeinflussung ıber nicht, wie es anfangs einleuchtete, von der Herkunft, also davon, lass der S. aus demselben oder einem verwandten Krankheitsprozesse ıtammt, abzuhängen scheint, sondern vielmehr von anderen in ihrem Wesen noch nicht klaren Verhältnissen und Eigenschaften. So konnte ARONSON feststellen, dass ein »Sepsisserum« einen Scharlachstamm ıtärker agglutinierte als ein allerdings mit einem anderen Scharlachstamm ıergestelltes Scharlachserum. Eine gewisse Verwandtschaft zeigen in Bezug auf die Agglutination die langen, von Haus aus zur Konglomerierung neigenden Formen und zwar so, dass ein mit diesen hergestelltes Serum am stärksten den homologen Stamm, in schwächerer Verdünnung

aber auch noch die morphologisch ähnlichen beeinflusst. Die kurzen, diffus wachsenden S. werden dagegen nach den Angaben ARONSONS, mit denen die von TAVEL[34] sowie eigene Versuche des Verfassers übereinstimmen, nur von dem homologen Serum agglutiniert. Diese letzteren S. widerstreben aber überhaupt der Agglutination in höherem Grade als die erstgenannten, denen gegenüber sich schon Serumverdünnungen von 1 : 50000, ja 1 : 100000 als wirksam erwiesen.

Lägen nun die Verhältnisse nicht komplizierter, als ich sie eben kurz geschildert habe, so wäre es immerhin gerechtfertigt, einer konglomeriert wachsenden, aus mehr oder minder nahe verwandten Unterarten bestehenden S.-Gruppe die kurzen, diffus wachsenden Formen gegenüberzustellen, also auf Grund der Agglutination die auf morphologischen Eigentümlichkeiten beruhende Einteilung zu stützen. Hier treten jedoch erhebliche Schwierigkeiten in anderer Richtung in den Weg. Benutzt man nämlich zur Immunisierung nicht, wie ich es bisher angenommen hatte, einen menschenpathogenen, sondern einen durch Tierpassage hochvirulent gewordenen S., so agglutiniert das auf diese Weise gewonnene Serum nicht mehr oder nur sehr unvollkommen den ursprünglichen S., wohl aber den tiervirulenten S., allerdings häufig erst in stärkerer Konzentration (1 : 40, 1 : 50, also 4—5mal so stark als normales Serum*). In dieser Konzentration werden aber auch S. verschiedener Herkunft, vorausgesetzt, dass sie die gleichen Tierpassagen durchgemacht haben, beeinflusst. Ueberlässt man nun einen tiervirulenten S. der spontanen Abschwächung, so gehen die durch die Tierpassage acquirierten Eigenschaften in Verlust, er nähert sich wieder der Beschaffenheit des ursprünglichen Coccus und wird durch ein mit menschenpathogenen S. hergestelltes Serum agglutiniert. Diese Labilität in der agglutinierenden Fähigkeit ist der Grund, weshalb man vorderhand jedenfalls davon absehen muss, daraufhin irgend welche Einteilungen der S. vorzunehmen.

Das gesamte bisher vorliegende Thatsachenmaterial lässt darauf schließen, dass der für die Agglutinierung in Betracht kommende haptophore Apparat bei den verschiedenen S. sehr verschieden und in noch höherem Maße vielleicht als die Virulenz der Beeinflussung zugänglich ist. Für die menschenpathogenen S. ist es naheliegend, diejenige Zusammensetzung als die Norm anzusehen, die die frisch aus dem Menschen gezüchtete Kultur aufweist. Dieser normale Zustand ändert sich, sobald dem S. durch wiederholte Passage von Tieren, für die er von Haus aus wenig pathogen ist, neue Eigenschaften aufoktroyiert werden. Der Grad der Aenderung hängt ceteris paribus von der Tierart ab (Mäuse scheinen stärker einzuwirken als Kaninchen), sowie von der Zahl der Passagen. Beachtenswert ist auch der nivellierende Einfluss des Tierkörpers auf die feineren, individuellen oder Artunterschiede der S., der in der gleichmäßigeren Agglutinierung durch mit tiervirulenten Formen hergestelltes Serum zum Ausdruck kommt. Der durch die Tierpassage geschaffene Zustand ist aber nicht lange haltbar; sich selbst überlassen, kehrt der S. mehr oder weniger vollständig zu seiner ursprünglichen Beschaffenheit zurück und wird damit der Einwirkung des mit menschenpathogenen S. hergestellten Serums wieder zugänglich.

Nach dem eben Ausgeführten möchte ich nicht die Virulenz in dem Sinne mit der Agglutinierbarkeit in Zusammenhang bringen, dass ein

*) NEUFELD giebt für seine Kaninchensera höhere Werte an.

hochvirulenter S. ceteris paribus durch ein Serum in geringerem Grade agglutiniert würde als ein wenig virulenter. Das ist nicht angängig, weil es bei den S. keine absolute Virulenz giebt. Für die Agglutinierbarkeit und die Fähigkeit, Agglutininbildung im Tierkörper zu bewirken, sowie für viele andere Eigenschaften eines S., auch solche morphologischer Natur, sind die bisherigen Existenzbedingungen in hohem Grade maßgebend. Die Schicksale, wenn ich so sagen darf, die überstandenen Kämpfe prägen sich dem S. bei der ihn charakterisierenden Labilität tiefer ein, als wir es sonst bei den Bakterien kennen.

Die Ausführung der Agglutinationsprobe macht dann keine Schwierigkeiten, wenn wir es mit diffus wachsenden Formen zu thun haben. Bei den anderen, von Haus aus zur Verklumpung neigenden S. kann man sich nach dem Vorgang von SALGE zunächst dadurch zu helfen suchen, dass man die Bodensätze von Bouillonkulturen im Achatmörser mit einer dünnen Natronlauge ($^1/_{50}$) so lange verreibt, bis eine gleichmäßige Suspension entsteht. Nachher wird mit physiologischer Kochsalzlösung zu der wünschenswerten Verdünnung aufgefüllt. Auch längeres Schütteln mit böhmischen Granaten führt zum Ziel. Für größere Versuchsreihen empfiehlt ARONSON[28] das Material in der Weise herzustellen, dass die am Morgen geimpften Kulturkolben häufig (halbstündlich) energisch tagsüber geschüttelt werden. Nach etwa 6—7stündigem Wachstum entfernt man die diffus getrübte Kultur aus dem Brütschrank und versetzt, um ein Weiterwachsen zu verhindern, mit Formalin (1 : 1000). Bisweilen liefern auch abgeschabte Agarkulturen brauchbare Suspensionen. Ich bin meist schon durch Aenderung des Nährbodens zum Ziel gekommen. Die in der gewöhnlichen Fleischbouillon klumpig wachsenden S. liefern bei geeigneten Zusätzen von Ascitesflüssigkeit, Serum, sowie Zucker häufig ganz diffus getrübte Kulturen*).

Hat man sich nach der einen oder anderen Methode eine gleichmäßig opaleszierende Suspension der S. beschafft, so werden zur Ausführung der Probe eine Reihe von Reagenzgläschen mit dem gleichen Volum (ein oder einige Kubikcentimeter) beschickt. Hierzu kommen, wieder im gleichen Volum, die abgestuften Serummengen. Ein Röhrchen verbleibt als Kontrolle ohne Serum. Um ein Weiterwachsen der S. während des nun folgenden Aufenthalts im Brütschranke zu verhindern, empfehlen sich Zusätze von Phenol (0,5 %) oder Formalin (0,1 %), die die Agglutination nicht beeinträchtigen und auch zur dauernden Aufbewahrung der Suspensionen verwandt werden können.

Die Agglutination vollzieht sich bei den S. sehr langsam. Die Röhrchen müssen deshalb 4—6 Stunden, am besten während einer ganzen Nacht, im Brütschranke verbleiben. Nach Ablauf dieser Zeit hat sich bei eingetretener Agglutination am Grunde des Röhrchens ein fester Klumpen oder eine Haut abgesetzt, während die darüberstehende Flüssigkeit je nach der Stärke der Reaktion völlig klar ist oder kleinere Klümpchen noch suspendiert enthält. Rührt man den Bodensatz durch Schütteln auf, so zerteilt sich zwar der Klumpen in kleinere Teile, bildet aber nicht mehr die diffuse Trübung, wie wir sie leicht durch Bewegen des Kontrollröhrchens herstellen können. Bei mikroskopischer Betrachtung bestehen die Klümpchen nicht aus Kettenkonvoluten, wie wir sie

---

*) TAVEL[34] giebt als geeignete Mischung an 1proz. Zuckerbouillon mit Serum im Verhältnis von 2 : 1.

bei der spontanen Haufenbildung beobachten, sondern aus mehr regellos aneinander verklebten Kokkenmassen.

Die hier angegebene makroskopische Beobachtung der Agglutination ist der mikroskopischen, wie sie zuerst von MOSER und PIRQUET geübt wurde, an Sicherheit erheblich überlegen.

IV. Kurze Uebersicht über die wichtigsten in den Handel gekommenen Sera.

1. MARMOREKS Serum (Institut PASTEUR) wird gewonnen durch Behandlung mit einem aus einer Pseudomembran stammenden, durch Tierpassage hochvirulent gezüchteten S. Im Tierversuche zeigte das Präparat entweder gar keine oder nur sehr geringe Wirksamkeit. Beim Menschen wurde es in Mengen von 5—120 ccm ev. mehrmalig gegenüber den verschiedensten S.-Infektionen (Erysipelas, Phlegmone, Scharlach) ohne nachweisbaren Erfolg angewandt. Nur in vereinzelten Fällen traten unangenehme Nebenwirkungen (Hautausschläge u. s. w.) auf.

2. Serum von DENYS (LOUVAIN). Zur Immunisierung werden verschiedene, hochtiervirulente Stämme benutzt. DENYS gab den vielleicht beherzigenswerten Rat, das Serum nach Möglichkeit in der Nähe des Krankheitsherdes zu applizieren.

3. ARONSONS Serum (Scherings Fabrik Berlin). Wie das von MARMOREK durch Behandlung mit einem aus einer Scharlachangina stammenden, durch Tierpassage hochtiervirulent gemachten S. hergestellt. Es ist das einzige Präparat, das im Tierversuche eklatante Wirkungen zeigt. Für die Wirksamkeit beim Menschen liegen noch wenig Erfahrungen vor. BAGINSKY[49] will bei Scharlach einen günstigen Einfluss gesehen haben. Neuerdings behandelt ARONSON[29] die Tiere außer mit den hochtiervirulenten auch mit unveränderten, aus dem Menschen stammenden S. und mischt die Sera. Die Einzeldosis beträgt 10—60 ccm des 20fachen Serums.

4. TAVELS Serum (Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten, Bern). TAVEL immunisiert mit verschiedenen, direkt aus dem Menschen gezüchteten, durch Tierpassage nicht veränderten S.-Stämmen. Im Tierversuche zeigte das Präparat nur sehr bescheidene Wirksamkeit. Bei den S.-Infektionen des Menschen soll es sich aber nach TAVEL[32, 33] verschiedentlich gut bewährt haben.

5. MOSERsches Scharlachserum (Farbwerke Meister, Lucius und Brüning in Höchst a. M.). Nach TAVELschen Grundsätzen werden Pferde mit einigen 20 aus Scharlachfällen gezüchteten, durch Tierpassage nicht veränderten S.-Stämmen behandelt. Prüfung nicht möglich. Soll, namentlich nach den Beobachtungen von ESCHERICH, bei Scharlach sehr gute Wirkung zeigen, die in schnell einsetzender Herabsetzung der Temperatur, Besserung des Allgemeinbefindens wie der lokalen Symptome und Verringerung der Sterblichkeit zum Ausdruck kommt. Die anzuwendenden Mengen sind erheblich — 30—180 ccm — event. mehrmals.

6. MENZERsches Serum (chemische Fabrik Merck, Darmstadt), gleichfalls nach TAVEL durch Behandlung mit durch Tierpassage nicht modifizierten, aus dem Menschen gezüchteten S. dargestellt. Prüfung am Tier gleichfalls nicht möglich. Die in den Handel kommenden Präparate sollen vorher von MENZER am Krankenbette geprüft werden. Sie werden gegen die verschiedensten S.-Infektionen, speziell aber gegen

Gelenkrheumatismus und Chorea minor empfohlen. Nach der Injektion, besonders wenn dieselbe in der Nähe der erkrankten Gelenke vorgenommen wird, treten mehr oder minder starke Reaktionen, Schwellungen, Fieber u. s. w. ein, die von MENZER als spezifisch angesehen werden. Dosierung: 10, 20, 30 ccm event. mehrmalig.

Außer den genannten ist von französischen, englischen und amerikanischen Firmen noch eine größere Anzahl anderer Sera in den Handel gekommen, meist aber auch schnell wieder verschwunden. Ich erwähne die Präparate von Mérieux & Carré-Lyon-Vaise, von Roger und Charrin-Chaix et Remy, der Société chimique des usines du Rhône-Lyon, von Buroughs, Wellkome & Co., des British Institute of Preventive Medicin u. s. w. u. s. w.

Litteratur.

[1] FEHLEISEN, Die Aetiologie des Erysipels. Berlin 1883. — [2] KOCH & PETRUSCHKY, Ztschr. f. Hyg., Bd. 23, S. 477. — [3] NEUFELD, Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 11. — [4] ROGER, Compt. rend. de la soc. de biol., 1890, Nr. 31. — [5] Ders., Revue de méd., t. 12, décembre 1892. — [6] DE GIAXA & PANE, Rif. med., vol. 12, p 226. — [7] GROMAKOWSKI, Ann. Pasteur, t. 9, Nr. 7. — [8] KNORR, Ztschr. f. Hyg., Bd. 13, S. 427. — [9] SCHENK, Wiener klin. Woch., 28. Okt. 1897. — [10] MARMOREK, Ann. Pasteur, 1895, p. 593. — [11] Ders., ibid., 1896, Nr. 1. — [12] Ders., Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 12. — [13] v. LINGELSHEIM, Ztschr. f. Hyg., Bd. 10, S. 331. — [14] Ders., Arch. internat. de Pharmakodyn. et de Thérapie., t. 6, fasc. 1 et 2. — [15] SIMON, Centralbl. f. Bakt., Bd. 35, S. 308. — [16] SCHLESINGER, Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 428. — [17] BORDET, Ann. Pasteur, 1897, p. 177. — [18] MARCHAND, Arch. de méd. expér., 1898. — [19] DENYS & LECLEF, Cellule, t. 9. — [20] DENYS, Le sérum antistreptococcique Louvain, van Linthout, 1896. — [21] DENYS & MARCHAND, Du mécanisme de l'immunité conférée au lapin par l'injection du sérum antistreptococcique du cheval etc. Bruxelles, Hayez, 1896. — [22] DENYS, Communication au congrès internat. de Moscou 1897. — [23] Ders., Compt. rend. des travaux exécutés sur le streptocoque pyogène. Centralbl. f. Bakt., Bd. 24, S. 685. — [24] VAN DE VELDE, Ann. Pasteur, 1896. — [25] Ders., Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 1897, Nr. 4. Ref. Hyg. Rundsch., 1898, p. 1188. — [26] ARONSON, Berl. klin. Woch., 1896, Nr. 32. — [27] Ders., ebd., 1902, Nr. 42 u. 43. — [28] Ders., Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 25. — [29] Ders., Berl. klin. Woch., 1903, p. 399. — [30] NEUFELD, Ztschr. f. Hyg., Bd. 44, S. 161. — [31] TAVEL, Correspbl. f. Schw. Aerzte, 1899. — [32] TAVEL & KRUMBEIN, ebd., 1901. — [33] TAVEL, Klin. therapeut. Woch., 1902. — [34] Ders., Deutsche med. Woch., 1903, Nr. 50. — [35] CHARLTON, Montreal med. Journ., Oct. 1902. — [36] F. MEYER, Deutsche med. Woch., 1902, S. 751. — [37] Ders., Berl. klin. Woch., 1902, Nr. 40. — [38] Ders., Ztschr. f. klin. Med., 1903, Bd. 50. — [39] MOSER, Verhandl. d. Congr. deutscher Naturf. u. Aerzte. Karlsbad 1902. Ref. Berl. klin. Woch., 1902, S. 993. — [40] MOSER & PIRQUET, Ref. Münch. med. Woch., 1902, S. 1729. — [41] MOSER, Jahrb. f. Kinderheilk., Bd. 57, H. 1. — [42] Ders., Berl. klin. Woch., 1902, S. 13. — [43] MENZER, Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch., 1902. — [44] Ders., Ztschr. f. klin. Med., Bd. 47, S. 109. — [45] Ders., Berl. klin. Woch., 1902, S. 1080. — [46] KRAUS & LÖW, IX. internat. Congr. f. Hygiene zu Madrid 1898. — [47] SALGE & HOSENKNOPF, Ref. Münch. med. Woch., 1902, S. 1729. — [48] PIORKOWSKI, Berl. klin. Woch., 1902, S. 1126. — [49] BAGINSKY, ebd., 1902, Nr. 48, 49. — [50] Ders., Deutsche med. Woch., 1903, Bd. 5, S. 132. — [51] SCHMIDT, Berl. klin. Woch., 1902, S. 1126. — [52] JEZ, Wiener med. Woch., 1901, Nr. 35. — [53] v. LEYDEN, Deutsches Arch. f. klin. Med., 1902.

XXXIII.

Immunität bei Influenza.

Von

Prof. Dr. Max Beck,

Kaiserl Regierungsrat in Berlin.

---

1. Natürliche Immunität.

Die Frage, ob es gegen die Influenza eine natürliche Immunität giebt, muss zur Zeit als eine noch nicht endgiltig abgeschlossene angesehen werden. Vielleicht, dass eine spätere größere Epidemie uns sicheren Aufschluss darüber geben kann, nachdem wir in der Immunitätsfrage bei anderen Infektionskrankheiten während des letzten Jahrzehntes doch eine gute Strecke vorwärtsgekommen sind, und neuerdings ganz neue Methoden nach dieser Richtung ausgebildet worden sind, gegenüber der Zeit des letzten großen epidemischen Ausbruches der Influenza.

Auffallend erscheint es, dass während der Epidemie im Jahre 1889/90 bezw. 1891/92 erfahrungsgemäß Säuglinge erheblich seltener erkrankten als ältere Kinder und Erwachsene, selbst wenn sie von influenzakranken Müttern gestillt worden waren (SCHMIDT[1]). Andererseits berichtet jedoch STRASSMANN[2] aus der Gießener Entbindungsanstalt, dass dort unter 20 Säuglingen 8 an Influenza erkrankt seien. Unter allen Umständen wird aber eine sichere Diagnose der Influenza bei Säuglingen mit großen Schwierigkeiten verknüpft sein, da ohne Untersuchung des Sputums, das bei Säuglingen bekanntermaßen nur schwierig zu erlangen ist, eine endgiltige Entscheidung dieser Frage sich nicht treffen lassen wird.

Im allgemeinen herrscht ja die Ansicht vor, dass ein einmaliges Ueberstehen der Influenza gegen eine spätere Erkrankung einen gewissen Schutz verleiht. Man hat auch während der Epidemieen der Jahre 1889/90 und 1891/92 von einem wiederholten Befallenwerden der Krankheit bei ein und derselben Person in der gleichen Epidemie relativ selten gehört. Jedenfalls scheint dieser Schutz aber nur von verhältnismäßig kurzer Dauer zu sein. Denn im Jahre 1891/92 finden wir eine große Anzahl solcher wieder erkrankt, welche in der vorhergehenden Epidemie schon eine klinisch sichergestellte Influenza durchgemacht hatten. Ja selbst diejenigen, welche einen heftigen, sogar das Leben gefährdenden Anfall erlitten hatten, erkrankten später wieder ebenso schwer, obgleich wir doch aus der Erfahrung bei anderen Infektionskrankheiten wissen, dass eine stärkere Erkrankung im allgemeinen

einen höheren Immunitätsgrad verleiht, wie das Ueberstehen der Krankheit nur im leichteren Grade. Man darf aber bei der Influenza nicht vergessen, dass vorhergehende namentlich chronische Erkrankungen der Lungen, in erster Linie die Lungenschwindsucht, die Widerstandsfähigkeit des Organismus ganz erheblich herabsetzen.

Von anderer Seite wurde nun aber wieder der entgegengesetzte tandpunkt eingenommen, dass nämlich die einmal überstandene Influenza ie Disposition zu erneuter Ansteckung geradezu steigere. Nun hatte h aber in meiner Abhandlung über »Influenza« in diesem Handbuch esonders darauf hingewiesen, dass die Influenzabazillen unter Umänden, namentlich bei chronischen Lungenkrankheiten, lange Zeit in en Lungen wuchern können und wie Saprophyten sich darin geissermaßen einnisten. Es ließe sich daher diese erhöhte Disposition ensogut auf ein Rezidiv der Erkrankung zurückführen, wobei ein ermehrtes Wachstum der Bakterien oder eine stärkere Giftproduktion n dem Locus minoris resistentiae sich durch ein erneutes Aufflackern er Krankheit geltend macht. Ich erinnere nur daran, dass gerade bei hthisikern die in den oberflächlichen Teilen der Kavernen wuchernden nfluenzabazillen lange Zeit ohne Erscheinungen hervorzurufen liegen önnen, dann aber durch ihre Verbreitung auf das übrige Lungenewebe, und infolge ihrer Giftwirkung plötzlich schwere gefahrdrohende rankheitserscheinungen zu bewirken imstande sind, die unter Umänden das Schicksal des Patienten geradezu besiegeln.

Nach den bisherigen Erfahrungen der meisten Kliniker unterliegt es ber keinem Zweifel, dass eine gewisse natürliche Immunität bei der nfluenza vorhanden sein muss. Fälle, in denen komplikatorische Nachrankheiten das Krankheitsbild verwischen, können ebensowenig hierher erechnet werden, wie solche Fälle, in denen die Patienten wenige Tage ach überstandener Krankheit wieder mit Schüttelfrost erkranken. ndererseits müssen aber auch solche Influenzafälle, bei welchen wenige Vochen nach völlig überstandener Erkrankung die Patienten wieder on neuem erkranken, stets ohne weiteres als ein Rezidiv aufgefasst verden. Wir sehen also, dass die Grenze zu bestimmen, wann die rühere Erkrankung vollständig aufgehört hat und wann eine Neuinfektion ingetreten ist, nicht immer mit Sicherheit angegeben werden kann. Wir sehen aber auch weiter aus der praktischen Erfahrung heraus, lass eine Immunität bei der Influenza in der That existiert, dass diese ber in manchen Fällen nur von geringer, wochen- resp. monatelanger Dauer sein kann.

Freilich fehlt es aus der letzten großen Epidemie nicht an statistischen Angaben, welche über diesen Punkt hätten Sicherheit verschaffen können. Die Sammelforschung[3] giebt auf die Anfrage: »wieviel Rezidive haben Sie gesehen?« nur ungenaue Antworten, ein Beweis, wie schwierig die Beantwortung dieser Frage für die praktischen Aerzte war. Die meisten ließen die Frage offen, unter den übrigen sahen 10 % keine, 63 % selten und 23 % häufig Rezidiv. Verhältnismäßig selten ist auch während der Epidemie 1891/92 von Rezidiven die Rede, wenigstens findet man fast regelmäßig nur die Angaben von einem von frischem Befallenwerden, auch bei Patienten, die schon während der früheren Epidemie einen Anfall durchgemacht hatten. Allerdings lässt sich, wie dies namentlich WUTZDORFF[4] in seinem vortrefflichen Bericht über »Die Influenzaepidemie im Jahre 1891/92 im Deutschen Reiche« ausführlich schildert, ein deutlicher Zusammenhang beider

Epidemieen ohne weiteres feststellen, indem die Influenza seit dem Jahre 1889/90 niemals vollkommen verschwunden war, sondern fortdauernd Einzelfälle beobachtet werden konnten oder kleinere lokale Epidemieen wie ein glimmender Funke weiterglühten, um dann eine ausgesprochene Epidemie wieder zum Aufflackern zu bringen.

In diesem Berichte wird auch die Frage der Immunität erörtert. Die einzelnen Aerzte haben sich dazu verschieden gestellt, jedoch kommt WUTZDORFF zusammenfassend zu dem Schluss: »Es bedarf keiner Zahlen, um die Ansicht, dass das einmalige Ueberstehen der Influenza eine gewisse Immunität verleiht, annehmbar zu machen; die Eigentümlichkeiten in dem Verlaufe der Epidemie des Winters 1891/92 gegenüber demjenigen der vorangegangenen sprechen dafür. Die Langsamkeit in der Entwicklung und dem Verlauf der Epidemie, die geringe Morbidität, die Ungleichmäßigkeit in der Menge der Erkrankten selbst in einander nahegelegenen Orten, die verhältnismäßig große Anzahl der gänzlich oder fast verschonten Ortschaften und Bezirke lassen unzweifelhaft darauf schließen, dass die Influenza im Winter 1891/92 eine erheblich geringere Anzahl empfänglicher Personen als 1889/90 vorfand. Denn die andere Erklärung dafür: dass nämlich die Krankheitskeime nicht so virulent wie damals gewesen wären, ist, wie bereits berührt wurde, nicht haltbar. Eine große Zahl der Berichterstatter sprach sich sogar dahin aus, dass die Epidemie 1891/92 zwar weniger ausgedehnt, aber bösartiger als die vorangegangene gewesen ist. Die Annahme einer gewissen Immunität erklärt auch ungezwungen das Erlöschen und die periodische Wiederkehr der Influenzaepidemien.«

Jedenfalls geht aus all diesem hervor, dass die Immunität nur eine temporäre ist und verhältnismäßig früh schon wieder erlischt, eigentliche Rezidive aber im allgemeinen selten beobachtet werden. Dieser Ansicht giebt auch FRIEDRICH[5] Ausdruck auf Grund seiner statistischen Aufstellungen aus dem Jahre 1889/90 und er erwähnt mit Recht den Ausspruch BÄUMLERS[6], dass nämlich die Influenza nach vollzogener Durchseuchung der Bevölkerung sich nicht endlos im Neuerkranken schon erkrankt gewesener und durch sie geschwächter Individuen fortsetze, sondern fast allerwärts rasch erloschen sei. »Diese Thatsache spricht dafür, dass nach einmaligem Erkranken zunächst — es ist nicht zu sagen auf wie lange? vielleicht schwankt auch dieses Maß bei der Influenza in weiten Grenzen — eine Immunität zurückbleibt.«

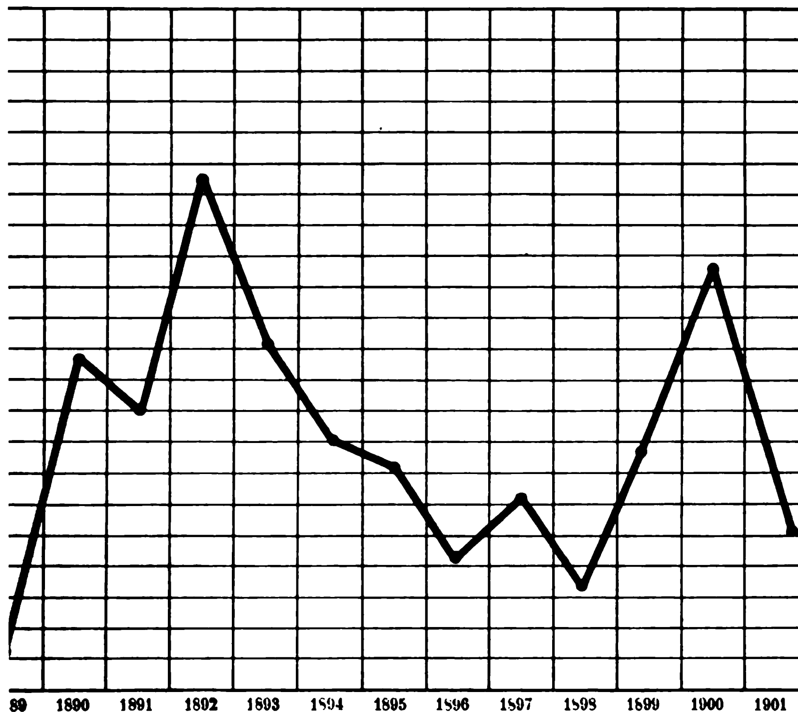
Dass eine natürliche Immunität gegen Influenza besteht, dafür spricht auch das mehr oder minder vollständige Erlöschen des epidemischen Charakters der Krankheit nach verhältnismäßig so kurzer Zeit. Wie wäre es sonst zu erklären, dass jetzt relativ so wenige Influenzafälle bekannt werden und der Erreger der Krankheit, der Influenzabacillus, nur selten gefunden wird? und dann auch meist nur bei chronischen Lungenleiden? Oder sollte vielleicht der Bacillus seine Virulenz verloren haben und erst wieder auf einen Moment warten, wo er ungeschwächt d. h. mit voller Virulenz eine neue Epidemie wachrufen kann? Nach Analogie mit andern Epidemieen ist diese letztere Annahme doch sehr unwahrscheinlich.

Am deutlichsten zeigt sich die Abnahme der Influenza nach der Epidemie von 1889/90 bezw. 1891/92 an einer Zusammenstellung aus dem von der Medizinalabteilung des Preußischen Ministeriums für geistliche u. s. w. Angelegenheiten herausgegebenen Bericht: »Das Sanitätswesen des preußischen Staates während der Jahre 1889—1901«[7]. Nach

ɔn statistischen Mitteilungen hatte die Influenza in diesen beiden emieen zahlreiche Opfer gefordert und zwar starben während dieser an dieser Krankheit allein in Preußen über 25000 Personen ᴇDRICH nimmt sogar 30000 Todesfälle an Influenza in Preußen an). ɔs werden nämlich verzeichnet als Todesfälle infolge von Influenza Kgr. Preußen (nach »Das Sanitätswesen des preußischen Staates ·end der Jahre 1898, 1899, 1900 und 1901«):

1889 =	314 =	0,11	auf 10000 Lebende
1890 =	**9576** =	**3,20**	» » »
1891 =	8050 =	2,18	» » »
1892 =	**15911** =	**5,23**	» » »
1893 =	10403 =	3,37	» » »
1894 =	7336 =	2,35	» » »
1895 =	6509 =	2,05	» » »
1896 =	3559 =	1,12	» » »
1897 =	5940 =	1,84	» » »
1898 =	2688 =	0,82	» » »
1899 =	7310 =	2,21	» » »
1900 =	**14329** =	**4,29**	» » »
1901 =	4608 =	1,34	» » »

10000 Lebende.



ɔiese Zahlen in eine Kurve eingetragen zeigen noch deutlicher diese rankungen. Der plötzliche Anstieg im Jahre 1900 hat sich unter Publikum allerdings nicht in dem Maße geltend gemacht, wie in früheren Epidemieen, jedoch war er in einigen Städten, so nament-

lich in den Großstädten Berlin, Frankfurt a. M., Breslau, Dresden u. a. Orten immerhin deutlich bemerkbar. Häufig war diese Steigerung nur kenntlich an der Zunahme der Todesfälle an Lungenkatarrh, Lungenentzündungen u. dergl.

Jedoch kann von einer sog. örtlichen Immunität nicht gut gesprochen werden; durch den leichteren Verkehr ist der Weg für die Influenza überallhin geebnet und häufig genug konnte beobachtet werden, dass Orte, welche eine Zeitlang gegen die Seuche immun erschienen, dennoch schließlich von derselben ergriffen wurden. Auch wurde häufig, wie FRIEDRICH[5] mitteilt, beobachtet, dass Influenzakranke in eine Ortschaft gelangten, ohne dass ihr Eintritt in dieselbe das Aufflackern einer Epidemie zur Folge hatte, während zu einer späteren Zeit, als andere Kranke die Seuche dem Orte zuführten, plötzlich die Influenza in allen Teilen des Platzes um sich griff.

Sporadisch treffen wir ja auch in jedem Winter und in jedem Frühjahr vereinzelte typische Influenzafälle an, die bei mikroskopischer Untersuchung auch typische Influenzabazillen im Sputum oder Rachenschleim erkennen lassen. Warum kommt es dabei nicht zu einer Epidemie? Diese Thatsache spricht auch in gewissem Sinne für eine erworbene Immunität, für eine allgemeine frühere Durchseuchung. Allerdings eine vollständig befriedigende Antwort über diese nicht einfache Frage giebt auch diese theoretische Betrachtung nicht. Die Influenzabazillen, die in den Sekreten gefunden werden, verschwinden, wie in den letzten Jahren von verschiedenen Forschern konstatiert wurde, relativ rasch wieder und werden relativ rasch von anderen Bakterien, namentlich Staphylokokken und Streptokokken überwuchert. So hatte ich schon an anderer Stelle (Bd. II, S. 381 dieses Werkes) WASSERMANN[8] erwähnt, der im Frühjahr 1900 mehrere Fälle von Influenza untersucht hatte und die Bazillen meist schon nach 24 Stunden verschwinden sah, während die Patienten selbst noch unter schweren Intoxikationserscheinungen erkrankt waren. In dem gleichen Jahre hatte auch CLEMENS[9] in Freiburg i. B. ein epidemisches Auftreten der Influenza in relativ gutartiger Form beobachtet. Auch er fand in dem Sputum der Kranken fast regelmäßig die Influenzabazillen durch andere Bakterien überwuchert und führt den langsamen und leichten Verlauf der Epidemie auf eine früher überstandene Influenzainfektion zurück.

Die Thatsache, dass die Influenzabazillen schon nach 24 Stunden aus den Exkreten verschwunden waren, trotzdem aber noch starke Vergiftungserscheinungen zurückblieben, kann nur so aufgefasst werden, dass ein gewisser Grad von Immunität von früher her zurückgeblieben ist. Mit Recht schließt daraus WASSERMANN, dass der einzelne Anfall einen gewissen Grad von Immunität hinterlässt, ein zweimaliges Befallenwerden, an der Hand der bakteriologischen Untersuchung relativ selten sei, vorausgesetzt, dass der erste Anfall völlig abgelaufen ist. Die Patienten WASSERMANNS hatten, wie im Tierexperiment, noch einen Rest von Immunität, der eine Neuinfektion zwar nicht verhindern konnte, wohl aber ausreichte, um die Keime zur Auflösung zu bringen (ähnlich wie die Auflösung der Cholerabazillen im Bauchhöhlenexsudat beim PFEIFFERschen Versuch vor sich geht), und damit in manchen Fällen zu dem plötzlichen Auftreten von toxischen Symptomen führte.

Es kann demnach, was auch die praktische Erfahrung lehrt, eine Neuerkrankung wenn auch nicht in allen Fällen vollkommen verhütet, so doch durch einen noch übriggebliebenen Rest von Immunität ent-

schieden günstig beeinflusst werden. Und wenn man, wie dies auch nach den vorhergehenden Ausführungen der Fall zu sein scheint, die Immunität als eine auf der baktericiden Wirkung des Serums beruhende Erscheinung aufzufassen geneigt ist, so lassen sich auch die bei Neuerkrankungen auftretenden nervösen und ähnliche Erscheinungen als eine reine Wirkung der Toxine erklären, selbst dann noch, wenn die Influenzabazillen schon durch die Macht des Serums in den Geweben aufgelöst und zerstört worden sind.

2. Künstliche Immunität.

Selbstverständlich hat es auch nicht an Versuchen gefehlt, eine künstliche Immunität bei gewissen Versuchstieren herbeizuführen, um damit auch ein dem Diphtherieserum analoges Heilserum für die Influenza zu gewinnen. Als Hauptbedingung knüpft sich an dieses Verfahren die Möglichkeit einer genügend wirksamen und gleichmäßigen Infektion von Tieren.

Bei der Besprechung dieses Kapitels sehe ich selbstverständlich ab von den auf falschen Voraussetzungen sich aufbauenden Immunisierungsversuchen, welche von BRUSSCHETTINI[10] seiner Zeit veröffentlicht worden sind und in gewissen Kreisen ein vorübergehendes Aufsehen erregt hatten. An anderer Stelle (S. 376 und 379 Bd. II) hatte ich schon darauf hingewiesen, dass die von diesem italienischen Forscher beschriebenen Stäbchen mit den PFEIFFERschen Influenzabazillen gar nichts zu thun haben, eine spezifische Wirkung des mit Hilfe dieser Stäbchen gewonnenen Serums daher auch nicht erwartet werden konnte.

Durch eine thatkräftige künstliche Immunisierung bei Influenza ließe sich, namentlich bei den am meisten gefährdeten Phthisikern, viel Gutes schaffen. Die Schwierigkeit der Immunisierung kleinerer Versuchstiere, außerdem aber auch die bisherigen negativen Resultate und die geringe Aussicht auf Erfolg haben sicherlich viele Forscher abgehalten, dieser Frage näherzutreten bez. ihre Versuche zu veröffentlichen. Daher ist auch die Litteratur über diesen Gegenstand nur durch verhältnismäßig wenig Schriften vertreten.

Die ersten, welche sich mit der künstlichen Immunität gegen Influenza eingehender beschäftigt haben, sind DELIUS & KOLLE[11]. In erster Linie machten sie es sich zur Aufgabe die Giftwirkung der Influenzabazillen bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen genauer kennen zu lernen und hatten bei dieser Gelegenheit gefunden, dass nach der Injektion einer Reinkultur von Influenzabazillen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eine starke Vermehrung der Bazillen in der Bauchhöhlenflüssigkeit stattfindet und unter eigenartigen Erscheinungen der Tod der Meerschweinchen eintritt. Auf diese Weise war es den beiden Forschern auch möglich, eine genaue Virulenzbestimmung der Kultur feststellen zu können, indem sie die letale Minimaldosis nach der Injektion der Influenzabazillen in die Bauchhöhle der Meerschweinchen als die einfach tödliche Dosis für diese Tiergattung annahmen. Allerdings war diese letale Menge je nach dem Alter und der Herkunft der Kultur sehr schwankend. Es war aber den Forschern nicht möglich, nach Analogie der bisher bei Cholera, bei Typhus u. s. w. gebräuchlichen Methoden, bei der Influenza weder eine aktive noch eine passive Immunität zu erzielen.

Wurden z. B. Meerschweinchen steigende Mengen von abgetöteten und lebenden Influenzabazillen in die Bauchhöhle gespritzt, so vertrugen sie zwar eine bedeutend höhere Injektionsmenge, bis zur zehnfachen der tödlichen Minimaldosis, abgetöteter resp. lebender Influenzastäbchen, nach relativ wenigen Injektionen. Aber schon kurze Zeit nach der letzten Injektion erlagen diese Tiere wieder selbst der einfachen letalen Minimaldosis. Es handelt sich also bei diesen Versuchen nicht um eine spezifische Immunität, sondern nur um eine nicht spezifische erhöhte Resistenz, ähnlich wie sie auch nach intraperitonealer Injektion von Cholera- oder Typhusbazillen gegenüber den Influenzastäbchen erzeugt werden kann. Aus diesem Grunde ließ sich auch mit Sicherheit voraussehen, dass wohl von einer passiven Immunität nicht viel zu erwarten war und das Serum von derartig vorbehandelten Tieren nur eine geringe schützende Wirkung bei intraperitonealer Infektion oder Intoxikation des Meerschweinchens besitzt.

Einen gewissen Grad von Schutzwirkung übt schon das normale Meerschweinchenserum sowohl gegen die Influenzabazillen selbst als auch gegen deren Toxin aus. Jedoch konnten Delius & Kolle einen erheblichen Unterschied zwischen dem normalen Serum und demjenigen vorbehandelter Meerschweinchen nicht wahrnehmen. Selbst das durch langdauernde Vorbehandlung gewonnene Serum von anderen Tieren, wie Kaninchen, Hunden und Ziegen war ohne jede spezifische Wirkung.

Aber selbst das Blutserum eines Menschen, welcher die Influenza überstanden hatte, schützte Meerschweinchen nicht im geringsten gegen die aus dem Sputum des gleichen Patienten gezüchteten Influenzareinkulturen. Eine ähnliche Erscheinung finden wir zwar auch bei anderen Infektionskrankheiten z. B. bei der Diphtherie und beim Typhus. Die von den beiden Forschern gefundene Thatsache kann daher als ein besonders ungünstiges Moment, durch welches die künstliche, insbesondere die passive Immunität bei Influenza als unwahrscheinlich hingestellt wird, nicht angesehen werden.

Es gelang aber den beiden Forschern auch nicht durch subkutane Injektion von abgetöteten Kulturen beim Menschen eine spezifische Schutzwirkung des Serums zu erlangen. Man darf daraus wohl den Schluss ziehen, dass der Weg der aktiven Immunisierung, um vor der Infektion namentlich die am meisten gefährdeten Personen, wie z. B. Phthisiker, zu bewahren, als aussichtslos bezeichnet werden muss. Aber auch die Hoffnung auf eine Serotherapie bei der Influenza dürfte demnach, auf Grund dieser Untersuchungen, voraussichtlich noch in weite Ferne gerückt sein.

Delius & Kolle betonen indessen ausdrücklich, dass diese Befunde durchaus nicht gegen die Annahme des Vorhandenseins einer mit dem Ueberstehen der Influenza zurückbleibenden Immunität sprechen, jedoch sind sie der Ansicht, dass die Antikörper im menschlichen sowie im Tierkörper eine Anhäufung nicht erfahren, und infolgedessen auch bald wieder ausgeschieden werden. Damit würde sich auch die kurzdauernde Immunität bei Influenza wohl in Einklang bringen lassen.

Wir müssen den Pessimismus der beiden Forscher aus letzterem Grunde teilen und es dürfte eine dankbare Aufgabe sein, auf künstlichem Wege eine Immunität bei Influenza zu erzeugen, bezw. die kurzdauernde in der Weise zu verlängern, dass die Immunität eine wenn auch nicht dauernde, doch über mehrere Jahre sich hinziehende wird. Bei der jetzigen Kenntnis über die Frage der Immunität

dürfte diese Aufgabe gewiss nicht mehr so große Schwierigkeiten darbieten.

Zu ähnlichen Resultaten wie DELIUS & KOLLE kommt auch SLATINÉANO[12]. In eingehender Weise hatte sich dieser mit der Immunität bei Influenza in dem Institut Pasteur beschäftigt. In der Frage der Giftwirkung der Influenzabazillen schließen sich seine Ergebnisse ganz denen von DELIUS & KOLLE an. Die Schrift SLATINÉANOS zeichnet sich durch eine umfangreiche Zusammenstellung der bisherigen Arbeiten über den bakteriologischen Nachweis und über die Giftbildung der Influenzabazillen aus.

SLATINÉANO fand gleichfalls eine erhöhte Resistenzfähigkeit der Meerschweinchen gegen intraperitoneale Infektion lebender Kultur nach langsam fortgesetzten Injektionen von toten Influenzabazillen in die Bauchhöhle; allerdings war diese Erhöhung der Resistenz ebenfalls verhältnismäßig gering und betrug nur das 12fache der einfach tödlichen Dosis gegenüber der Influenzareinkultur. Das Blut eines solchen Tieres wies deutlich baktericide Eigenschaften auf und agglutinierte eine Aufschwemmung von einer frischen in der DELIUS-KOLLEschen Nährflüssigkeit gezüchteten Influenzakultur im Verhältnis 1 : 30.

In erster Linie richten sich die Untersuchungen SLATINÉANOS aber darauf, durch Gewinnung eines hochwertigen Serums eine passive Immunität zu erzeugen.

Wenn auch diesen Untersuchungen manche Mängel nicht abgesprochen werden können, so sind sie doch in vieler Beziehung interessant und lehrreich, zudem verdienen sie vielleicht auch deswegen eine etwas eingehendere Besprechung, weil die Arbeit SLATINÉANOS in Deutschland im allgemeinen wenig bekannt zu sein scheint.

Subkutane Injektionen von 2, 3 bezw. 4 ccm eines Präventivserums schützen größere Meerschweinchen gegen eine später sicher tödliche intraperitoneale Infektion mit 24stündiger Influenzareinkultur, während die gleiche Menge von einem normalen Serum nicht die Spur von Schutzwirkung zeigt.

So wurden Meerschweinchen mit steigenden Dosen von abgetöteten und später lebenden Kulturen aktiv immunisiert. Das Serum der überlebenden Tiere schützte in der Menge von 3 ccm andere Meerschweinchen gegen die einfach tödliche Dosis von Influenzabazillen. Agglutinierbarkeit zeigte dieses Serum in der Höhe von 1 : 30, auch schon in vitro waren deutlich baktericide Eigenschaften des Serums zu bemerken. Wurde zu gleicher Zeit das Serum mit einer Reinkultur einem Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert, so schien die Infektion eher rascher zu verlaufen, als beim Kontrolltier.

In ähnlicher Weise wie die Meerschweinchen wurden auch Kaninchen aktiv immunisiert und deren Serum benutzt. Auch dieses Kaninchenserum hatte deutliche agglutinierende und baktericide Eigenschaften. Meerschweinchen wurden durch dasselbe in der Menge von 4 ccm gegen eine spätere intraperitoneale Infektion geschützt, jedoch war bei gleichzeitiger Injektion von Serum und Kultur in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eine baktericide Wirkung nicht zu beobachten.

Das Serum eines vor längerer Zeit mit abgetöteten und darauf mit lebenden Influenzabazillen intravenös injizierten Kaninchens hatte eine Agglutinationsfähigkeit von 1 : 80, und nach 36 Stunden war eine ausgesprochene baktericide Wirkung in vitro zu beobachten.

Meerschweinchen mit 2 ccm dieses Serums vorbehandelt blieben am

Leben; ebenso ging bei gleichzeitiger Injektion von $^1/_2$—4 ccm des gleichen Serums und Kultur kein Meerschweinchen ein, während die Kontrollen bei gleichzeitiger Injektion von normalem Kaninchenserum und von Kultur schon in kurzer Zeit starben.

In gleicher Weise schützte Meerschweinchen ein $^1/_2$ Stunde auf 55° erhitztes Präventivserum bei intraperitonealer und subkutaner Einspritzung. In letzterem Falle wurde von Zeit zu Zeit das Bauchhöhlenexsudat untersucht und es ließen sich schon nach 6 Stunden keine freien Bazillen mehr nachweisen, sie lagen sämtlich in Phagocyten eingeschlossen. Die Kontrolltiere waren am anderen Tage tot, die Influenzabazillen waren hier bei wiederholten Untersuchungen frei in der Bauchhöhle.

Heilende Wirkungen des schützenden Serums waren nicht beobachtet; 1 und 2 Stunden nach der Infektion angewandt, konnte es den Tod der Tiere nicht aufhalten.

Aus schon oben angeführten Gründen habe ich die Arbeit von Slatinéano etwas ausführlicher referiert. Im allgemeinen treten aber auch in ihr die gleichen Resultate zu Tage, wie bei Delius & Kolle: geringe schützende Eigenschaften eines Serums vorbehandelter Tiere, das aber doch nicht ausreicht, um einen wirklichen Heileffekt zu erzielen.

Gleichfalls eingehend mit der Immunität bei Influenza hat sich Cantani[13] beschäftigt.

Bei seinen früheren Untersuchungen über die Wirkung der Influenzabazillen auf das Zentralnervensystem hatte Cantani vermittelst der intrakraniellen Infektion bei Kaninchen eine starke Vermehrung der Influenzabazillen im Gehirn hervorrufen können und es war ihm auch gelungen, auf diesem Wege die Virulenz eines Kulturstammes in gewissem Sinne zu erhöhen, wenngleich diese Virulenzsteigerung nicht immer eine sehr bedeutende genannt werden konnte.

Auch in dem Meerschweinchenkörper vermehren sich, wie wir schon bei Delius & Kolle sowie bei Slatinéano gesehen haben, die Influenzabazillen in dem Exsudat der Bauchhöhle nach intraperitonealer Injektion einer Reinkultur von Influenzabazillen ziemlich reichlich. Gegen subkutane Infektion verhalten sich die Meerschweinchen im allgemeinen widerstandsfähig. Cantani gelang es jedoch mit einer relativ kleinen Menge, $^1/_4$ Agarkultur eines virulenten Influenzastammes, auch Meerschweinchen von dem Unterhautzellgewebe aus zu infizieren.

Die zu den Versuchen benutzten Kulturen waren während der letzten größeren Ausbreitung der Influenza in Neapel gezüchtet worden; da aber der Verlauf der Influenza im allgemeinen als ein gutartiger bezeichnet werden musste, so gelang es nur mit Mühe, virulente Kulturen zu erhalten. Die virulenteste Kultur tötete in der Menge von $^1/_{10}$ Oese Meerschweinchen nach intraperitonealer Infektion. Jedoch waren auch die virulenteren Kulturen sehr bald abgeschwächt und mussten durch Tierpassagen auf ihrer Virulenzhöhe gehalten werden.

Deshalb bereiteten auch die Immunisierungsversuche nicht unerhebliche Schwierigkeiten; zu Immunisierungszwecken wurden Kaninchen, Meerschweinchen und Hunde verwendet.

Die Versuche, Kaninchen gegen Influenza zu immunisieren, versagten vollkommen. Geeigneter erwiesen sich Meerschweinchen, und Cantani fand wie Delius & Kolle sowie Slatinéano, dass diese Frage sich am besten an diesen Tieren studieren lässt. Wie diese Forscher konnte

auch Cantani feststellen, dass Meerschweinchen nach Injektion von steigenden Dosen schwach virulenter Kulturen in die Bauchhöhle zwar eine erhöhte peritoneale Resistenz erhalten, dass aber eine wirkliche, eine echte Immunität auf diese Weise nicht erzeugt wird. Durch Vorbehandlung mit subkutanen Injektionen von $^1/_2$ Stunde bei 56° abgetöteten Kulturen, die im allgemeinen gut vertragen wurden, gelang es aber Cantani nach einer Reihe von Injektionen steigender Mengen dieser sterilisierten Bazillen eine aktive Immunität bei Meerschweinchen zu erhalten. Bei den auf diese Weise vorbehandelten Tieren war es gelungen, sie gegen die 100fach tödliche Dosis lebender Influenzabazillen, welche intraperitoneal eingespritzt wurde, zu schützen.

Da die Hunde eine große Widerstandsfähigkeit gegenüber den Influenzabazillen besitzen, so schienen diese Tiere zur Immunisierung besonders geeignet. Dabei kam aber wieder als ein die Beurteilung des Wertes der Immunität störender Umstand in Betracht, dass infolge dieser natürlichen Widerstandsfähigkeit sich auch der Immunitätsgrad nur annähernd abschätzen ließ. Es gelang sogar bei einem Hund in steigenden Dosen 455 lebende Influenzakulturen, bei der letzten Injektion auf einmal 150 in die Bauchhöhle zu injizieren, ohne deutliche Krankheitssymptome hervorzurufen.

Die Erfolge der aktiven Immunisierung Cantanis scheinen also bei Meerschweinchen immerhin bessere zu sein als die von Delius & Kolle, welche die 10fach tödliche Dosis, und von Slatinéano, der kaum die 12fach tödliche Dosis bei intraperitonealer Injektion von Meerschweinchen zu überschreiten vermochte.

Bei einigen Meerschweinchen, welche längere Zeit am Leben geblieben waren und die Injektionen vollständig überstanden hatten, war es auch möglich, die Dauer der Schutzimpfung zu prüfen und zu konstatieren, dass sie 2—3 Monate anhielt.

Man muss sich aber doch fragen, ob Cantani in der That diese Frage besser gelöst hat, als die früheren Forscher. Meines Erachtens scheint dies nicht der Fall zu sein, aber immerhin ist sein großer Fleiß und seine Ausdauer anerkennenswert.

Ferner stellte Cantani durch eingehende Prüfung des Serums von immunisierten Tieren fest, dass in diesem thatsächlich immunisierende resp. baktericide Substanzen enthalten sind. Denn es war, wie der Pfeiffersche Versuch ergab, die Auflösung der Bazillen im Tierkörper durch das Serum von hochimmunisierten Tieren schon nach 10—20 Minuten beendigt.

Um dann weiter die Agglutination zu prüfen, erwiesen sich am geeignetsten Kulturen, welche auf mit Blut vermischtem Agar gezüchtet waren. Von einer gut gewachsenen Kultur wurden zwei Oesen mit 10 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung aufgeschwemmt und zu dieser Aufschwemmung das zu prüfende Serum in einem verschiedenen Verhältnis zugesetzt.

Auch Cantani fand bei der Untersuchung des Serums von Menschen, welche die Influenza überstanden hatten, keine für die Praxis verwertbaren Resultate, um daraus einen sicheren Schluss auf die vorausgegangene Erkrankung zu ziehen. Im allgemeinen hatte das menschliche Serum nur eine Agglutinationsfähigkeit von 1 : 10 und 1 : 20, es wurden selbst die aus dem Sputum gezüchteten Bazillen durch Serum desselben Patienten auch nicht viel höher agglutiniert, wie durch Serum eines vollkommen gesunden Menschen. Nur in einem Fall, der eventuell als

Influenza angesehen werden konnte, zeigte sich eine Agglutination des Blutes von 1 : 200, jedoch konnte derselbe nicht weiterverfolgt werden.

Beim normalen Meerschweinchen- und Kaninchenblut fand Cantani gleichfalls eine Agglutinationsfähigkeit von 1 : 10 und 1 : 20, beim normalen Hundeblut sogar eine solche von 1 : 300. Um aber auch von den immunisierten Meerschweinchen ein hochagglutinierendes Serum (1 : 200 und 1 : 500) zu bekommen, dazu war eine längere und fortdauernde Immunisierung der Tiere notwendig.

Nach den Untersuchungen desselben Verfassers ist das normale Meerschweinchen- und Kaninchenblut nicht imstande bei gleichzeitiger Injektion mit lebenden Influenzabazillen Meerschweinchen selbst gegen die einfach tödliche Dosis zu schützen, was Delius & Kolle regelmäßig beobachtet haben. Ja selbst das Serum von hochimmunisierten Tieren zeigte nur eine geringe schützende Kraft. Ein einigermaßen gleichmäßig und gut wirkendes Serum lieferten allein zweckmäßig vorbehandelte Hunde. So war ein Blutserum von einem Hunde, dem im Laufe von 4 Monaten in steigender Menge in toto 450 lebende Kulturen, zuletzt 150 auf einmal in die Bauchhöhle eingespritzt worden waren, imstande gegen die 50fach tödliche Dosis ein Meerschweinchen zu schützen, d. h. also 0,1 ccm Serum vermochte bei gleichzeitiger intraperitonealer Injektion von zwei Oesen lebender Influenzakultur dieses Tier noch am Leben zu erhalten. Wurde jedoch das Serum Meerschweinchen unter die Haut und die Kultur gleichzeitig in die Bauchhöhle gespritzt, so starben sämtliche Tiere, wenn auch mit einer Verzögerung des Todes von 3—4 Tagen gegenüber dem Kontrolltier. Es geht also auch aus diesem Versuch hervor, was schon Delius & Kolle bei Meerschweinchen gefunden haben, dass die immunisierende Wirkung des Serums selbst von lange und intensiv vorbehandelten Tieren nur eine relativ geringe ist und in Wirklichkeit eigentlich nur eine verhältnismäßig kurz dauernde Resistenz erzeugt werden kann.

Durch eingehende Untersuchungen, welche über die schützende Wirkung normaler Galle, ausgehend namentlich von den Rinderpestimpfungen R. Kochs mit der Galle an Rinderpest gefallener Tiere angestellt wurden, kam Cantani zu folgenden Schlussfolgerungen: Die Virulenz der Influenzabazillen wird durch den Zusatz normaler Galle nicht verändert, auch vermag sie bei gleichzeitiger Injektion von Influenzabazillen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen die Infektion nicht im geringsten hintanzuhalten. Bei Immunisierungs- resp. Heilversuchen mit der Galle immunisierter Tiere ließen sich folgende Thatsachen feststellen:

1. »Die Galle von an Influenza eingegangenen Tieren besitzt nur ausnahmsweise schützende Eigenschaften gegen dieselbe Infektion.
2. Die Galle von den Tieren, die gegen Influenza ziemlich hoch immunisiert wurden, entfaltete eine ziemlich konstante schützende Wirkung bei der gleichzeitigen Einspritzung von vielfach tödlichen Dosen von lebendigen Influenzabazillen, die die schützende Wirkung des Serums weit übertrifft.
3. Bei der Galle der gegen Influenza immunisierten Tiere kann man oft ein ziemlich hohes Agglutinationsvermögen beobachten, welches aber dasjenige des Serums von demselben Tiere zu übertreffen nicht imstande ist.«

Die Galle von immunisierten Tieren scheint demnach in der That mehr wirksame und schützende Eigenschaften zu entfalten, als das Serum solcher Tiere, und Cantani lässt nach diesen Versuchen durch-

blicken, dass er trotz der bisherigen weniger günstigen Erfolge doch noch große Hoffnungen auf eine künstliche Immunisierung bei Influenza, selbst auch beim Menschen setzt.

Bis jetzt scheinen aber diese Aussichten nur geringe zu sein. Wir kommen daher auch nach den eingehenden Untersuchungen von SLATINÉANO und CANTANI zu demselben Resultat, wie DELIUS & KOLLE, dass nämlich weder auf dem Wege der aktiven Immunisierung (z. B. bei Phthisikern) zur Verhütung der Krankheit, noch auf dem Wege der Serotherapie zur Heilung der Influenza mit den bekannten Methoden etwas Erhebliches erreicht werden kann.

Litteratur.

[1] F. SCHMIDT, Die Influenza in der Schweiz in den Jahren 1889—1894. Bern 1895 (S. 91). — [2] STRASSMANN, Influenza bei Neugeborenen. Ztschr. f. Geburtsh. und Gynäkol., Bd. 19, 39. — [3] Deutscher Sammelforschungsbericht über die Influenzaepidemie 1889/91, herausgegeben von E. Leyden und G. Guttmann. Wiesbaden, Bergmann, 1892. — [4] WUTZDORFF, Die Influenzaepidemie 1891/92 im Deutschen Reiche. Arb. a. d. kais. Ges.-Amte, Bd. 9, 1894. — [5] FRIEDRICH, Die Influenzaepidemie des Winters 1889/90 im Deutschen Reiche. Ebd. — [6] BÄUMLER, Ueber die Influenza. Verh. d. IX. Kongr. f. innere Med. in Wien 1890 (S. 302). — [7] Das Sanitätswesen des preußischen Staates während der Jahre 1889 bis 1901. — [8] WASSERMANN, Einige Beiträge zur Pathologie der Influenza. Deutsche med. Woch., 1900, Nr. 28. — [9] CLEMENS, Die diesjährige Influenzaepidemie in Freiburg i. Br. Münch. med. Woch., 1900, Nr. 27. — [10] BRUSCHETTINI, L'immunità sperimentale nell' Influenza. Rif. med., 1892, Nr. 163 u. Die experimentelle Immunität gegen Influenza. Deutsche med. Woch., 1893, Nr. 33. — [11] DELIUS & KOLLE, Untersuchungen über Influenzaimmunität. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1897, Bd. 24. — [12] SLATINÉANO, Septicémie expérimentale par le Cocco-Bacille de Pfeiffer, essais d'immunisation. Laval, imprimerie parisienne, 1901. (Travail du laboratoire du Professeur Metschnikoff à l'institut Pasteur.) — [13] A. CANTANI, Immunisierungsversuche gegen Influenza. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 42.

XXXIV.

Immunität bei B. pyocyaneus.

Von

A. Wassermann

in Berlin.

Die Thatsache, das der B. pyocyaneus (vergl. Kap. Pyocyaneus in diesem Handbuche) nur selten zu schweren infektiösen Prozessen Veranlassung giebt, bringt es mit sich, dass auch die künstliche Immunität gegenüber diesem Mikroorganismus vorläufig keine praktische Bedeutung erlangen konnte. Immerhin aber mehren sich, seitdem wir die verfeinerten Mittel der bakteriologischen Untersuchungstechnik anwenden, die Fälle, in denen der B. pyocyaneus als die Ursache selbst letal verlaufener Infektionsprozesse nachgewiesen wurde, so sehr, dass der Versuch einer spezifischen Behandlung derartiger Krankheitsfälle wohl berechtigt wäre. Dies ist um so mehr der Fall, als, wie wir sehen werden, der B. pyocyaneus zu den wenigen Bakterienarten gehört, gegenüber denen wir antitoxische Substanzen im Serum der künstlich immunisierten Tiere erzielen können. Es wären deshalb die Heilerfolge einer Serumtherapie gegenüber Pyocyaneusinfektionen als aussichtsvolle zu bezeichnen.

Der erste, der in größerem Umfange Tiere künstlich gegen B. pyocyaneus immunisierte, war Charrin[1]. Derselbe immunisierte mittels lebender und abgetöteter Kulturen Kaninchen und Meerschweinchen aktiv. Genauere Untersuchungen über die Immunitätsverhältnisse bei B. pyocyaneus stellte alsdann Verfasser an[2]. Aus diesen Untersuchungen ergab sich, dass man gegenüber dem B. pyocyaneus einerseits ein Immunserum erzielen kann, das rein bakterieid ist, d. h. nur die lebenden Pyocyaneusbazillen zur Auflösung bringt, und andererseits ein Serum, das zugleich bakterieid und antitoxisch wirkt. Wie bereits im Kapitel über B. pyocyaneus ausgeführt ist, gehört dieser Mikroorganismus zu denjenigen Bakterien, welche, wenn auch in geringen Mengen, ein echtes, lösliches Toxin in ihren Kulturen absondern. Die Art des Immunserums, ob rein bakterieid oder gleichzeitig bakterieid und antitoxisch, hängt davon ab, in welcher Art und Weise die serumliefernden Tiere vorbehandelt werden. Injiziert man den Tieren, z. B. Ziegen, ausschließlich steigende Mengen von lebenden Kulturen, so erhält man ein rein bakterieides Serum. Injiziert man dagegen alte abgetötete toxinhaltige Bouillonkulturen, sei es filtriert oder unfiltriert, so erzielt man neben den bakterieiden noch antitoxische Substanzen

im Serum. Ein solches Serum neutralisiert dann bei der Mischung mit dem Pyocyaneustoxin dieses letztere und schützt Tiere gegen das Gift. Die Technik der Immunisierung von größeren Tieren (Ziegen) gegenüber Pyocyaneusgift erfordert eine gewisse Vorsicht. Der B. pyocyaneus und besonders dessen Toxin wirken stark abmagernd auf die Tiere, so dass dieselben leicht marantisch zu Grunde gehen. Die Dosen, mit denen man bei den Giftinjektionen beginnt, richten sich nach der Stärke des Toxins, die man am besten am Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektionen austitriert. Das Pyocyaneustoxin ist niemals annähernd so stark, wie beispielsweise das Diphtherie- oder Tetanustoxin. Es ist schon ein gutes Pyocyaneustoxin, das in der Menge von 0,5 ccm intraperitoneal ein Meerschweinchen akut tötet. Man beginnt bei einer Ziege zwecks Immunisierung etwa mit der Hälfte der Dosis letalis für Meerschweinchen, also ca. 0,2 ccm subkutan, daran schließt sich eine lokale Infiltration und Temperaturerhöhung bis etwas über 39°. Diese Reaktion lässt man ablaufen, verdoppelt die nächste Dose und steigt in dieser Weise an. Man kann Ziegen bis 250 ccm Pyocyaneusgift geben. Die antitoxische Kraft des Serums, die man auf diese Weise erzielt, ist sehr deutlich ausgeprägt. 0,3—0,5 ccm Serum neutralisieren die für das Meerschweinchen 10fach tödliche Dose Gift. Dem Gesetz der Multipla (s. Kap. Antitoxische Sera) folgt indessen das Pyocyaneusantitoxin nicht. Es ist also nicht möglich, etwa mit der 20fach größeren Dose Serum nun auch die 20fach größere Dose Toxins zu neutralisieren. Dies rührt offenbar daher, dass neben dem löslichen echten Pyocyaneustoxin in den Kulturen stets noch sekundäre, aus den Bakterienkörpern ausgelaugte Endotoxine sind, wie wir dies bei Cholera und Typhus finden — (s. Kap. Bakterientoxine). Gegen diese Endotoxine lässt sich indessen der Organismus nicht immunisieren, so dass auch kein Serum gegen dieselben existiert. Aus diesem Grunde lassen sich also nur solche Dosen Pyocyaneustoxin durch das Antitoxin neutralisieren, in denen noch nicht die tödliche Dose Endotoxin neben dem echten Toxin vorhanden ist. Neben dem Antitoxin besitzt nun das Serum einer Ziege, das wir mit Kulturfiltrat oder abgetöteten flüssigen Kulturen von Pyocyaneus immunisieren, stets auch noch spezifisch baktericide Substanzen. Ein solches antitoxisches Serum schützt also Meerschweinchen auch gegen die Infektion mit lebenden Pyocyaneusbazillen. Der Mechanismus bei dieser baktericiden Wirkung des Pyocyaneusserums ist der gleiche wie bei den übrigen baktericiden Seris (s. Kap. Baktericide Sera), wie man sich bei Meerschweinchen durch die Entnahme von Bauchhöhlenexsudat mittelst Kapillaren leicht überzeugen kann. Allerdings geht die Auflösung der Pyocyaneusbazillen im Peritoneum der Meerschweinchen langsamer vor sich als diejenige der Typhusbazillen und besonders der Choleravibrionen unter dem Einflusse ihres Immunserums. Auch in den Fällen, in welchen das Tier infolge des Immunserums am Leben bleibt, kann man noch nach 4 bis 5 Stunden einzelne lebende Pyocyaneusbazillen im Peritoneum nachweisen. Das PFEIFFERsche Phänomen verläuft also bei der Pyocyaneusinfektion langsamer als bei den genannten Infektionskrankheiten. Daneben macht sich gewöhnlich eine weit stärkere Leukocytose im Peritoneum geltend als bei Cholera und Typhus.

Immunisiert man das blutliefernde Tier statt mit Pyocyaneustoxin ausschließlich nur mit lebenden Pyocyaneusbazillenleibern, also frisch gewachsenen Agarkulturen, so erhält man im Serum nur spezifisch

baktericide Kräfte gegenüber der Infektion mit lebenden Pyocyaneusbazillen, aber kein Antitoxin gegenüber dem Pyocyaneustoxin. Die Immunisierung mit lebenden Kulturen kann man intravenös oder subkutan vornehmen. Im letzten Falle beginnt man, sofern es sich um eine virulente Pyocyaneuskultur handelt, mit $^1/_{10}$ Normalöse einer 24 stündigen Agarkultur, die in Bouillon aufgeschwemmt wird. — Man steigt allmählich an bis zu ca. 16—20 Massenkulturen in KOLLEschen Schalen. Auch hier muss die Steigerung sehr vorsichtig vorgenommen, der Ablauf der Reaktion und das Gewicht des Tieres sehr genau kontrolliert werden. Anderenfalls ist man bei der Steigerung sehr leicht unliebsamen Ueberraschungen ausgesetzt, indem die Tiere plötzlich zu Grunde gehen. Das baktericide Serum kann in seinem Wirkungswert sehr hoch getrieben werden. Es ist unschwer, Sera zu erzielen, die in der Menge von 1 mg und weniger ein Meerschweinchen gegen $^1/_2$ oder 1 Oese lebender virulenter Pyocyaneuskultur schützen. Zur Austitrierung des baktericiden Wertes verfährt man derart, dass man mit abgestuften Serumverdünnungen, die man in Bouillon anlegt, je nach der Virulenz der Kultur 1 oder $^1/_2$ Oese lebender 24 stündiger Pyocyaneuskultur im Reagenzglas mischt, fein aufschwemmt und nun die Mischung einem Meerschweinchen intraperitoneal giebt. — Mittels Kapillaren überzeugt man sich von dem Eintritt der Auflösung der Pyocyaneusbazillen im Peritonealexsudate.

GHEORGIEWSKI[3] ist der Ansicht, die baktericide Wirkung des Pyocyaneusimmunserums beruhe hauptsächlich darauf, das dasselbe die Leukocyten stimuliert. Nach diesem Autor besteht der Mechanismus der Immunität gegenüber Pyocyaneusinfektion vor allem in der Phagocytose unter dem Einflusse des Immunserums. In vitro zeigt das Pyocyaneusimmunserum nach den Untersuchungen des Verfassers (l. c.) keine größere abtötende Kraft gegenüber Pyocyaneusbazillen wie das betreffende normale Serum. PAUL MÜLLER[4] konnte dies bestätigen. Er giebt indessen an, dass entsprechend der Angabe von EMMERICH & LÖW[5] frisch entnommenes Pyocyaneusimmunserum unter anaëroben Verhältnissen in vitro Pyocyaneusbazillen stärker abtötet als normales Serum.

Neben den Ambozeptoren finden sich im baktericiden Immunserum nach Analogie bei anderen Infektionserregern auch spezifische Agglutinine gegenüber B. pyocyaneus. Auch das normale Serum der meisten Tiere agglutiniert Pyocyaneusbazillen, allerdings nur in einer Verdünnung von höchstens 1 : 20. Mittels Vorbehandlung von Kaninchen mit lebenden Pyocyaneuskulturen ist es ein Leichtes, Sera zu erzielen, die in einer Verdünnung von über 1 : 1000 Pyocyaneusbazillen agglutinieren. Neben der Agglutination zeigt ein solches Serum entsprechend den Verhältnissen bei anderen Bakterienarten auch den Vorgang der KRAUSschen Präzipitinbildung bei Mischen des Serums mit alten Kulturfiltraten (Verfasser[6]). Es eignet sich deshalb der B. pyocyaneus sehr gut zu Studien über die Theorie und den Mechanismus der Agglutination und Präzipitation. Praktisch-diagnostische Verwendbarkeit haben die Agglutinine in Form der Serodiagnostik bei Pyocyaneusinfektion des Menschen bisher nur wenig gefunden. ESCHERICH[7] hat in 2 Fällen von Pyocyaneusinfektion bei Kindern die agglutinierende Kraft des Serums während der Krankheit geprüft, indessen mit negativem Erfolg. Dagegen geben ACHARD, LÖPER & GRÉNET[8] sowie EISENBERG[9] im ganzen 4 Fälle von Pyocyaneusinfektion beim Menschen an, in denen das intra vitam entnommene Blutserum in einer

Verdünnung von 1 : 100 Pyocyaneusbazillen agglutinierte. EISENBERG berichtet, dass von diesem Serum außer dem B. pyocyaneus auch der B. fluorescens liquefaciens agglutiniert worden sei, so dass es sich um das Mitvorhandensein von Partialagglutininen für diesen Bacillus handeln würde. Die Frage der Zuverlässigkeit und praktischen Verwendbarkeit der Serodiagnostik bei Pyocyaneusinfektionen des Menschen ist also noch sehr wenig bearbeitet und geklärt.

Was die aktive Immunisierung gegen B. pyocyaneus angeht, so gelingt dieselbe bei Tieren sehr leicht. Bei Meerschweinchen und Kaninchen genügt die einmalige Injektion einer reaktionsauslösenden Dosis von Pyocyaneustoxin oder Pyocyaneuskultur, um innerhalb 7 Tagen kritisch den Zustand der Immunität gegenüber der tödlichen Menge lebender Kultur eintreten zu lassen.

Litteratur.

[1] CHARRIN, La maladie pyocyanique, Paris 1899. — [2] A. WASSERMANN, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1896, Bd. 22. — [3] GHEORGIEWSKI, Ann. Pasteur, 1899. — [4] PAUL MÜLLER, Centralbl. f. Bakt., 1900. — [5] EMMERICH & LÖW, Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 31. — [6] A. WASSERMANN, ebd., 1902. — [7] ESCHERICH, Centralbl. f. Bakt., 1899. — [8] ACHARD, LOEPER & GRÉNET, Compt. r. de la soc. de biol., 1902. — [9] EISENBERG, Centralbl. f. Bakt., Originale, 1903.

XXXV.

Immunität bei Schweineseuche und Schweinepest.

Von

Dr. E. Joest,

Tierarzt, Vorsteher des bakteriolog. Institutes f. Tierseuchen in Kiel.

I. Schweineseuche.

Schweine, welche die Schweineseuche überstanden haben, erweisen sich, wie Beobachtungen in der Praxis gelehrt haben, immun gegen eine erneute natürliche Infektion. Auch ist mehrfach die Erfahrung gemacht worden, dass Ferkel von derart immun gewordenen Müttern weniger empfänglich für Schweineseuche sind. Wie lange die natürlich erworbene Immunität dauert, ist nicht bekannt.

Schon seit längerer Zeit hat man versucht, die Schweineseuche durch Schutzimpfung zu bekämpfen. Die einzelnen Forscher bedienten sich einerseits der aktiven, andererseits der passiven Immunisierung, sowie der Kombination dieser beiden Immunisierungsmethoden.

a) Aktive Immunisierung gegen Schweineseuche.

Die ersten Versuche, kleinere Versuchstiere und Schweine aktiv immun gegen die Bakterien der Schweineseuche zu machen, sind wohl von de Schweinitz und Smith in Amerika angestellt worden.

Bereits im Jahre 1890 und in den folgenden Jahren konnte de Schweinitz über erfolgreiche Immunisierungsversuche berichten. de Schweinitz hatte aus den Kulturen des Swineplague-Erregers eine »Albumose« und ein »Ptomaïn« isoliert und fand, dass die subkutane Injektion kleiner Mengen der ersteren Meerschweinchen und Schweine gegen eine nachfolgende Infektion mit Swineplague-Bakterien, welche die Kontrolltiere rasch tötete, immun machte. de Schweinitz behauptet, dass etwa 50 % der mit der Albumose vorbehandelten Schweine der Infektion Widerstand leisteten. Die Immunisierungsmethode erschien jedoch aus verschiedenen Gründen für die Praxis nicht geeignet.

Smith teilt im Report of the bureau of animal industry für die Jahre 1891—92 mit, dass es ihm gelungen sei, sowohl durch lebende, wie auch durch abgetötete*) Kulturen das so sehr empfängliche Kaninchen gegen die

*) Die Abtötung geschah durch eine Temperatur von 58°.

irulentesten Swineplague-Bakterien immun zu machen. Schweine konnten urch zwei subkutane Injektionen von Swineplague-Bakterien gegen die intraenöse Infektion, welche Kontrollschweine in 24 Stunden tötete, geschützt verden. SMITH lässt es dahingestellt, ob diese Schutzimpfung auch bei naürlicher Infektion brauchbar sei.

Systematische Untersuchungen über die Immunisierung gegen Swineplague-akterien haben SMITH & MOORE im Jahre 1894 veröffentlicht. Diese Forscher xperimentierten mit Kaninchen und Meerschweinchen und konstatierten, dass esonders bei ersteren ein mehr oder weniger hoher Grad von Immunität egen die nachfolgende Infektion durch wiederholte Injektionen von abgetöteten ouillon- und Agarkulturen erzielt werden kann.

Auch SILBERSCHMIDT gelang es Kaninchen mit sterilisierten Kulturen zu nmunisieren. Die Immunität dauerte einige Monate. Später haben ferner . & M. LIGNIÈRES über eine »Vaccination« gegen Schweineseuche und ndere Pasteurellosen berichtet.

Umfassende Versuchsreihen von VOGES an kleinen Versuchstieren rgaben ebenfalls einen gewissen Grad von Widerstandsfähigkeit der ıeist mit abgetöteten Kulturen aktiv immunisierten Tiere gegen die nfektion mit Schweineseuchebakterien. VOGES versuchte indessen zu eigen, dass diese Widerstandsfähigkeit keine echte Immunität, sondern ine Resistenzerscheinung sei. Zur Bekräftigung seiner Ansicht ührte dieser Autor Versuche an, die zeigten, 1. dass in dem Blute der viderstandsfähig gemachten Tiere keine Schutzstoffe nachweisbar waren, '. dass die erzeugte Widerstandsfähigkeit von nur kurzer Dauer war nd 3. dass sich auch durch Vorbehandlung mit anderen Bakterien Cholera) eine ähnliche Widerstandsfähigkeit gegen die Schweineseuche-nfektion erzeugen ließ.

Diese Versuche scheinen allerdings gegen das Vorhandensein einer chten aktiven Immunität zu sprechen. Wenn man dieselben in ihrer esamtheit indessen einer kritischen Betrachtung unterwirft, wenn man abei vor allem das Fehlen nachweisbarer Mengen von Schutzstoffen n Blute der immunisierten Tiere nicht als Beweis für das Nichtorhandensein aktiver Immunität ansieht, so lassen sich doch Zeichen iner echten Immunität bei den VOGESschen Versuchstieren nachweisen. - Die aktive Immunität kam bei denselben sehr wahrscheinlich deshalb nicht zur vollen Ausbildung, weil das von diesem Forscher bei er Immunisierung meist eingeschlagene Verfahren der subkutanen Einerleibung der Bakterien gerade beim Bacillus suisepticus zu unzuverissig ist. Es entstehen stets schwere Infiltrate und Abszesse an der ıjektionsstelle. Die injizierten Bakterien werden von der Subcutis gar icht oder nur zum kleinsten Teile resorbiert und vermögen so nicht ı den Stellen im Organismus zu gelangen, an welchen Rezeptoren für e vorhanden sind, was die unerlässliche Vorbedingung für die Entehung echter aktiver Immunität und für die Erzeugung von Schutzoffen ist.

Die weiteren zum Zwecke der Immunserumgewinnung angestellten ersuche haben denn auch gezeigt, dass sich eine künstliche akve Immunität gegenüber dem Bacillus suisepticus einandsfrei erzeugen lässt. Für das Vorhandensein einer echten ıktiven Immunität bei den entsprechend vorbehandelten Tieren spricht e Thatsache, dass die Widerstandskraft der behandelten Mutter auf e während der Immunisierungsperiode geborenen Jungen übergeht

(Versuch beim Meerschweinchen von SCHREIBER), sowie vor allem die von VOGES bestrittene Möglichkeit der Darstellung eines Immunserums gegen den Bacillus suisepticus. Die Annahme VOGES', dass eine echte aktive Immunität bei Schweineseuche sich künstlich nicht erzeugen lasse, ist somit heute als endgiltig widerlegt zu betrachten.

Zu den aktiv immunisierenden Mitteln gegen die Schweineseuche ist auch das 1897 von PERRONCITO & BRUSCHETTINI bekanntgegebene Mittel zu zählen. PERRONCITO glaubte gefunden zu haben, dass die als Hogcholera, Schweineseuche, Schweinepest u. s. w. bezeichneten Krankheiten der Schweine alle auf ein und denselben Krankheitserreger zurückzuführen seien und stellet unter Zuhilfenahme desselben mit BRUSCHETTINI einen Impfstoff her. Nachdem die Art desselben und seine Darstellung zunächst geheimgehalten worden war, hat zwei Jahre später PERRONCITO gelegentlich des VII. internationalen tierärztlichen Kongresses zu Baden-Baden angegeben, dass es sich bei seinem Impfstoff um maximal virulente Kulturen handele, welche durch ein besonderes, die wirksame Substanz nicht berührendes Verfahren sterilisiert seien. Mit dem PERRONCITO-BRUSCHETTINIschen Impfstoff sind zahlreiche Versuche sowohl an kleinen Laboratoriumstieren, wie auch vor allem an Schweinen angestellt worden. PERRONCITO selbst berichtet über eine Anzahl von Impfungen an Schweinen. Die geimpften Tiere wurden in infizierte Ställe gebracht; sie blieben gesund, während nichtgeimpfte starben. Des weiteren publizierte derselbe Forscher in einer 1899 erschienenen Arbeit zahlreiche günstig lautende Berichte anderer Sachverständiger. Von anderen Autoren berichteten CASPER, WILLACH, VOGES, SCHLEGEL, MALKMUS, OSTERTAG, FUCHS, UJHELYI, GRÓSZ, URBAN und GEROSA & BILLITZ in ungünstigem Sinne über den Impfstoff. Guten Erfolg mit demselben hatten ALLARA und BURCI. Der PERRONCITO-BRUSCHETTINIsche Impfstoff hat sich nicht lange behaupten können; er wurde von der Serumbehandlung der Schweineseuche bald vollkommen verdrängt.

MALKMUS vermochte durch subkutane Einverleibung von Schweineseuchebakterien Schweine gegen die nachfolgende intraperitoneale Infektion zu schützen. Ob die Schweine auch gegen die natürliche Infektion mit Schweineseuche geschützt waren, ist nicht erwiesen. Eine praktische Anwendung haben die Versuche von MALKMUS nicht gefunden.

GREITHER versuchte eine aktive Immunisierung von Schweinen durch »Immunproteïdin« der Swineplague-Bakterien. In einem Falle gelang es ihm durch vier Injektionen von Filtrat älterer Bouillonkulturen ein Schwein gegen die 12 Tage nach der letzten Filtratinjektion vorgenommene intraperitoneale Infektion (welche bei einem Kontrollschwein tödlich verlief) zu schützen. Die Versuche sind zu wenig erschöpfend, um daraus sichere Schlüsse ableiten zu können.

b) Passive Immunisierung gegen Schweineseuche.

Die ersten Versuche ein Schutz- und Heilserum gegen die Schweineseuche zu gewinnen wurden in Ungarn und Amerika angestellt. In Ungarn versuchte man besonders Impfungen mit dem Serum erkrankter und durchgeseuchter Schweine; der Erfolg entsprach keineswegs den Erwartungen. Die Konzentration der Schutzstoffe im Blute derartiger Tiere ist zu gering, als dass dasselbe zur passiven Immunisierung anderer Tiere Verwendung finden könnte. Zu diesem Zweck bedarf es einer künstlich hochgetriebenen Immunisierung der serumliefernden Tiere

mit steigenden Mengen der Schweineseuchebakterien oder deren Produkten. Bereits in den Jahren 1893—96 hatten in Amerika DE SCHWEINITZ, sowie SMITH & MOORE, in Frankreich SILBERSCHMIDT derartige Versuche in Angriff genommen.

Zu gleicher Zeit waren auch in Deutschland von VOGES umfassende Immunisierungsversuche mit den Bakterien der hämorrhagischen Septikämie begonnen worden. VOGES gelangte bei seinen Versuchen zu dem überraschenden Resultat, dass sich eine »echte Blutimmunität« gegen die Bakterien der hämorrhagischen Septikämie nicht erzeugen lässt und dass die Gewinnung spezifisch schützender Sera gegen die Bakterien dieser Gruppe unmöglich ist. — Durch das Ergebnis der Untersuchungen VOGES', der in scheinbar so erschöpfender Weise die Frage studiert hatte, erlitten die Bestrebungen, die Serumtherapie der Bekämpfung der Schweineseuche nutzbar zu machen, einen schweren Stoß. Glücklicherweise aber hatte VOGES, wie die erfolgreichen serumtherapeutischen Versuche der nächsten Jahre zeigten, nicht recht.

Die wahrscheinliche Ursache der VOGESschen Misserfolge wurde oben bereits angegeben. (Neuerdings hat übrigens VOGES berichtet, dass es ihm nunmehr gelungen sei, ein spezifisch schützendes Serum gegen Schweineseuche zu gewinnen.)

Das Jahr 1899 brachte dann drei Publikationen über die Darstellung eines Schutzserums gegen Schweineseuche, diejenigen von DE SCHWEINITZ, BECK und SCHREIBER.

DE SCHWEINITZ liefert im Report of the bureau of animal industry für das Jahr 1898 die ersten und eingehendsten Mitteilungen über die Darstellung eines Swineplague-Serums. Eine Kuh wurde wiederholt mit Kulturen der Swineplague geimpft und ihr Serum dann an Kaninchen und Meerschweinchen geprüft. Es zeigte sich, dass dasselbe bei beiden Tierarten eine deutliche Schutzwirkung entfaltete. 6 ccm Serum pro Pfund Gewicht genügten, um Meerschweinchen bei gleichzeitiger Infektion mit einer sicher tödlichen Dosis Swineplague zu schützen. Gleichzeitig gelang es DE SCHWEINITZ ein Hogcholeraserum sowie ein gegen Swineplague und Hogcholera zugleich schützendes »double serum« zu gewinnen. Auf diese Sera komme ich weiter unten noch zurück.

BECK berichtet, dass er größere Tiere mit virulenten Schweineseuchekulturen immunisiert und von denselben ein Serum gewonnen habe, welches kleine Versuchstiere schützt.

SCHREIBER giebt in seiner ersten Mitteilung an, dass es ihm gelungen sei »aus dem Blutserum sowohl gegen Schweineseuche, als auch gegen Schweinepest immunisierter Tiere ein Präparat herzustellen, welches die Eigenschaften besitzt, 1. für Schweineseuche und Schweinepest empfängliche Tiere, speziell Schweine, gegen diese beiden Krankheiten zu schützen und 2. die mit jenen Seuchen behafteten Tiere zu heilen.« Es ist dies das später »Septicidin« benannte Präparat.

Im folgenden Jahre berichteten auch NIEBEL, sowie BRAUN & KLETT über die Gewinnung eines Schweineseucheserums.

Die Mehrzahl dieser Autoren giebt nicht weiter an, ob zur Immunisierung der Serumtiere ein Stamm oder mehrere Stämme (siehe unten) von Schweineseuche benutzt wurden. Nur SCHREIBER erwähnt in einer Ende des Jahres 1900 erschienenen Arbeit, dass er zur Gewinnung seines »Septicidin« einen durch Passagen durch ein Pferd

sowie durch Schweine und Meerschweinchen modifizierten und »auf das höchste Maß der Virulenz gebrachten« Bacillus suisepticus, der von ihm als »Bacillus septicaemiae haemorrhagicae« bezeichnet wird, benutze.

Die Erfahrungen, die in der Praxis mit den Seris von Beck und Schreiber gesammelt wurden, sind verschieden. In manchen Fällen haben beide Sera gute Dienste gethan, in anderen versagten sie mehr oder weniger vollständig (Gaertner, Marder, Müller, Ostertag, Wassermann, Höflich u. a.).

Wassermann erklärte diese ungleiche Wirksamkeit der Schweineseuchesera in einer im Jahre 1900 erschienenen Arbeit zuerst durch die Thatsache, »dass die Giftigkeit der einzelnen Stämme von Schweineseuche und -pest ungemein verschieden ist. Immunisieren wir also ein Tier mit einer Kultur von Seuche oder Pest und finden, dass das Serum dieses Tieres gegen unseren Stamm Schweineseuche und -pest schützt, so erleben wir eine Enttäuschung, wenn wir dieses Serum gegen eine aus einem frischen und akuten Herde gezüchtete Kultur anwenden. Die letztere ist viel giftiger und unser Serum schützt nicht mehr.«

Ostertag*) hatte, unabhängig von Wassermann, festgestellt, »dass das Blutserum der mit Schweineseuchekulturen geimpften Pferde, Rinder, Schafe und Ziegen zwar gegen die Infektion mit der zur Immunisierung benützten Kultur prompt schützt, nicht aber durchweg gegen Kulturen anderer Herkunft«. Aus dieser Thatsache schloss Ostertag, »dass es verschiedene, biologisch nicht vollkommen übereinstimmende Schweineseuchebakterienstämme giebt«. Ostfrtag suchte also die Ursache der ungleichen Wirkung des Serums gegenüber verschiedenen Stämmen in der biologischen Verschiedenheit der Schweineseuchebakterien. Zu der gleichen Anschauung gelangte Wassermann bei seinen Versuchen. Dieselbe findet sich eingehend erörtert in den gemeinschaftlichen Arbeiten Wassermanns & Ostertags. In ihrer ersten Arbeit vom Jahre 1902 heißt es:

»Immunisiert man ein Tier gegen Schweineseuche in der üblichen Weise und prüft nun sein Serum, so lässt sich leicht konstatieren, dass dieses Serum in mehr oder minder hohem Grade andere Tiere, z. B. Kaninchen oder Mäuse, gegen die zur Vorbehandlung verwendeten Schweineseuchebakterien schützt. Wählt man zur Prüfung des Serums indessen nicht die zur Gewinnung des Serums benutzten Schweineseuchebakterien, sondern Kulturen, welche aus anderen Herden von Schweineseuche gewonnen wurden, und die mikroskopisch und kulturell völlig gleich mit den ersteren sind, so bemerkt man nun ein von den meisten anderen Immunseris abweichendes Verhalten. Das Serum, welches gegen den einen »Stamm« Schweineseuchebakterien eine deutliche Schutzwirkung entfaltete, zeigt gegen einen anderen nicht die geringste. Legt man sich eine große Reihe von verschiedenen »Schweineseuchestämmen« an, indem man aus den verschiedensten, räumlich getrennten Schweineseucheherden aus den Lungen der gefallenen oder getöteten kranken Tiere die Schweineseuchebazillen in Reinkultur gewinnt, so findet man, dass ein Serum, welches mit Hilfe des Stammes I hergestellt ist, stets gegen Stamm I schützt, weiterhin noch gegen etliche andere Stämme, gegen die übergroße Mehrzahl der übrigen Stämme aber nicht. Der nächste Gedanke zur Erklärung dieser auffallenden Thatsache wäre natürlich der, dass hieran

*) Bericht an d. preußischen Minister f. Landwirtschaft vom 31. Mai 1901.

Virulenzunterschiede der verschiedenen Stämme die Schuld tragen, dass also der zur Immunisierung verwendete Stamm I weniger virulent sei als die Stämme, gegen welche das Serum nicht schützt. Das Experiment zeigt indessen sofort, dass dem nicht so ist. Wenn wir ein Tier mit dem virulentesten Stamme unserer Sammlung immunisierten und nun dessen Serum gegenüber einer größeren Anzahl von anderen Stämmen prüften, deren Virulenz nach der Prüfung an Tieren geringer war, als diejenige des zur Vorbehandlung verwendeten Stammes, so schützte das Serum wiederum nicht gegen die Mehrzahl dieser anderen, wenn auch weniger virulenten Stämme. Also nicht in Virulenzunterschieden, sondern in anderen, weit komplizierteren biologischen Verhältnissen der Bakterien, auf die wir sofort zu sprechen kommen werden, liegt die Ursache dieses Factums.«

Die grundlegenden Versuche Wassermanns & Ostertags sind von Bruck später mit den gleichen Ergebnissen wiederholt worden. Bruck stellte sich durch Behandlung eines Kaninchens mit einer bestimmten Kultur ein monovalentes Schweineseucheserum dar und konstatierte dann bei der Prüfung dieses Serums an Mäusen, dass dasselbe in relativ hohem Maße gegen den zur Serumgewinnung benutzten Stamm schützt, desgleichen in etwas geringerem Maße gegen einen anderen virulenten Stamm, dass es indessen »gegen einen hundertmal weniger virulenten Stamm keine lebensrettende Schutzwirkung, sondern nur eine kurze Verzögerung des Todes bewirkt.« Ein entsprechendes Ergebnis hatte auch die von Bruck sowie Breidert vorgenommene Prüfung der im Handel befindlichen monovalenten Schweineseuchesera (»Septicidin«-Landsberg und Schweineseucheserum-Höchst) gegen verschiedene Schweineseuchestämme. Diese Sera schützten nur gegen einzelne, nicht aber gegen alle Stämme, »ohne jede Uebereinstimmung mit der Virulenz der betreffenden Stämme«. Breidert konstatierte bei der Prüfung des »Septicidin« gegen 10 verschiedene Stämme nur in einem Falle eine schützende Wirkung, gegenüber 8 der willkürlich ausgewählten Stämme aber keinen Schutzwert.

Wassermann & Ostertag gaben bereits in ihrer ersten gemeinschaftlichen Arbeit folgende Erklärung für das eigenartige Verhalten der Schweineseuchebakterien in immunisatorischer Hinsicht:

»Es hat sich gezeigt, dass das Bakterienprotoplasma nicht als eine biologisch einheitliche Masse aufzufassen ist, sondern dass dasselbe sich aus einzelnen Komponenten zusammensetzt. Ehrlich, dessen grundlegenden Arbeiten der letzten Jahre wir die größten Fortschritte in der jüngsten Epoche der Immunitätsforschung danken, hatte diesen Nachweis bereits für die Hämolysine geführt. Diese Komponenten können bei einzelnen Bakterienspecies, wozu auch die Schweineseuchebakterien gehören, für die verschiedenen Stämme in relativ weiten Grenzen schwanken, dass hieraus für die einzelnen Stämme dieser Species biologisch wichtige Differenzen entstehen. Bei dem Immunisieren mit derartigen Bakterien löst jeder Komponent im Organismus durch Bindung an seinen Rezeptor einen ihm entsprechenden Immunkörper (Ambozeptor Ehrlichs) resp. ein ihm entsprechendes Agglutinin aus, so dass also der im Serum infolge der Immunisierung auftretende gesamte Immunkörper resp. das gesamte Agglutinin sich zusammensetzt aus den einzelnen Immunkörpern resp. Agglutininkomponenten (Ehrlichs Partialimmunkörper). Es ist daher leicht zu verstehen, dass bei gewissen Bakterienspecies, bei welchen die einzelnen Komponenten des Protoplasmas in den verschiedenen Stämmen schwanken, beim Immunisieren mit einem Stamme ein Serum entsteht, dessen Immunkörper

wohl auf alle Komponenten dieses Stammes, nicht aber auf die aller anderen Stämme der gleichen Species einpasst. Demzufolge wird ein solches Serum gegen einzelne Stämme einer solchen Bakterienspecies, welche eben eine genügende Anzahl gemeinsamer Komponenten besitzen, schützend wirken, gegen die Mehrzahl der anderen Stämme indessen nicht. Derartig ist in der That, wie wir gesehen haben, das Verhalten des auf die gewöhnliche Weise gewonnenen Schweineseucheserums. Um ein für die Praxis brauchbares Serum gegen Schweineseuche zu gewinnen, blieb also nichts anderes übrig als ein Serum herzustellen, dessen Immunkörper zu möglichst vielen Komponenten der verschiedensten Schweineseuchestämme einpasst. Dies ließ sich praktisch nur in der Art durchführen, dass wir Tiere mit einer möglichst großen Anzahl von Schweineseuchestämmen, von deren biologischer Verschiedenheit wir uns stets vorher mit Hilfe der Immunitätsreaktion überzeugt hatten, immunisierten.«

In einer neueren Arbeit beschäftigen sich Wassermann & Ostertag weiter mit den biologischen Differenzen der Schweineseuchebakterien und werfen die Frage auf, ob man sich den Bau der einzelnen Stämme vollkommen verschieden zu denken habe.

»Dies ist nicht der Fall, vielmehr sprechen unsere, sowie die nachfolgenden Experimente dafür, dass alle Schweineseuchestämme ohne Ausnahme einen Hauptteil des Protoplasmas gemeinschaftlich haben. Wir möchten diesen als dominanten Rezeptor, d. h. als denjenigen bezeichnen, der Träger der Specieseigentümlichkeit der Bakterienart ist. Dies geht daraus hervor, dass bei einem sehr hochwertigen Schweineseucheserum eine gewisse, wenn auch für die Praxis ganz ungenügende Beeinflussung, z. B. kurze Verzögerung des Todes, auch gegenüber den anderen Stämmen zu beobachten ist. Auch durch elektive Absorptionsversuche mittels verschiedener Stämme aus einem polyvalenten Schweineseucheserum werden, wie aus der nachfolgenden Arbeit von Bruck zu ersehen ist, von allen Schweineseuchestämmen gewisse Partialambozeptoren gebunden. Neben diesem dominanten Rezeptor setzt sich nun aber das bei der Immunisierung in Betracht kommende Protoplasma des Bakterienleibes noch aus einer Reihe von Nebenrezeptoren zusammen, die in ihrer Zusammensetzung individuell äußerst schwanken. Diese individuell differenten Nebenrezeptoren sind es, welche es mit sich bringen, dass ein monovalentes Serum gegenüber einer Anzahl anderer Stämme eine praktisch ungenügende Wirkung ausübt.«

Das eigenartige Verhalten des Schweineseucheerregers in immunisatorischer Hinsicht bildet, wie Wassermann & Ostertag hervorheben, kein vereinzeltes Vorkommnis. Was Ehrlich & Morgenroth zuerst bei dem Studium der Hämolysine fanden (nämlich die Zusammensetzung des hämolytischen Ambozeptors aus mehreren Partialambozeptoren und dementsprechend das Vorhandensein einzelner Partialrezeptoren beim Blutkörperchen), ist heute außer für den Schweineseucheerreger für eine ganze Anzahl von Mikroorganismen und die zugehörigen Sera erwiesen. Es soll hier nur auf die Coligruppe hingedeutet werden, deren Mitglieder das erwähnte Verhalten in ausgeprägtem Maße zeigen (Versuche von Jensen, Wassermann, Joest).

Wenn man auf Grund der Wassermann-Ostertagschen Darlegungen den Bau und die Wirkungsweise der mit einem Bakterienstamme dargestellten monovalenten und der mit vielen verschiedenen Stämmen derselben Bakterienspecies dargestellten polyvalenten Sera vergleicht, so ergiebt sich in der Hauptsache folgendes: »Das polyvalente Serum

setzt sich aus einer weit größeren Anzahl verschiedener Partialteile, entsprechend den verschiedenen, obengenannten, individuell schwankenden Nebenrezeptoren, zusammen, als das monovalente Serum.« WASSERMANN & OSTERTAG schlagen deshalb vor, derartige polyvalente Sera »multipartiale« zu nennen. Durch diese Bezeichnung würden diese Sera besser von anderen »polyvalenten« Seris unterschieden werden können, die unter Zuhilfenahme von Bakterien derselben Gruppe, aus klinisch verschiedenen Krankheitsfällen oder von verschiedenen Tierarten herstammend, dargestellt werden, wie das DENYS-VAN DE VELDEsche Streptokokkenserum und das polyvalente Serum gegen die Pasteurellosen von LIGNIÈRES & SPITZ.

Ueber das letztere ist hier folgendes zu bemerken: Etwa gleichzeitig mit dem Erscheinen der ersten gemeinschaftlichen Arbeit von WASSERMANN & OSTERTAG berichteten auch LIGNIÈRES & SPITZ über ein »sérum polyvalent préventif et curatif contre les Pasteurelloses«. — Der Begriff der Pasteurellose deckt sich im allgemeinen mit dem der hämorrhagischen Septikämie. In Frankreich spricht man so von einer Pasteurellose des Geflügels (= Geflügelcholera), von einer Pasteurellose der Schweine (= Schweineseuche) u. s. w. — LIGNIÈRES & SPITZ brauchen das Wort »polyvalent« in anderem Sinne als WASSERMANN & OSTERTAG. Sie bezeichnen als »monovalent« ein Serum, welches gegen eine Pasteurellose (i. e. die Pasteurellose einer Tierspecies) wirkt, als »polyvalent« ein Serum, »applicable au traitement préventif et curatif de toutes les pasteurelloses«. Von einem verschiedenen Verhalten der Bakterien ein und derselben Pasteurellaart in immunisatorischer Beziehung, also von der Notwendigkeit, gegen ein und dieselbe Pasteurellose (z. B. die Schweinepasteurellose) ein polyvalentes Serum darzustellen, ist in der Mitteilung von LIGNIÈRES & SPITZ keine Rede. Die Entdeckung WASSERMANNS & OSTERTAGS wird also von derjenigen LIGNIÈRES & SPITZ' nicht berührt.

Wenn wir die Wirkung eines monovalenten und des multipartialen Schweineseucheserums einer vergleichenden Betrachtung unterziehen, so gelangen wir nach WASSERMANN & OSTERTAG zu folgendem Ergebnis:

»Es wird bei der Immunisierung mit nur einem Stamm ein Serum entstehen, das bezüglich seiner wenigen Partialambozeptoren sehr hoch ist, das aber in Bezug auf die Zahl der verschiedenen Partialambozeptoren sehr wenig breit ist. Umgekehrt werden wir bei der Immunisierung mit mehreren Stämmen ein Serum erhalten, das jeden einzelnen Partialambozeptor weniger konzentriert, welches aber dafür weit mehr differente Partialambozeptoren enthält. — Wenn wir uns dies körperlich vorzustellen versuchen und als Vergleichsobjekt dafür etwa ein altrömisches Fascesbündel nehmen, das einen Stab darstellt, der sich aus der Summe einzelner Stäbe zusammensetzt, so repräsentiert das monovalente Serum einen hohen Stab, der sich aus wenigen einzelnen Stäben komponiert, das multipartiale umgekehrt einen kürzeren, aber bedeutend dickeren, da er weit mehr einzelne Stäbe enthält. Damit stimmt die Wirkung eines monovalenten und multipartialen Serums, die wir beim experimentellen Vergleiche der beiden nachweisen können, vollkommen überein, wie die nachfolgenden Arbeiten zeigen. — Ein monovalentes Serum wirkt, wenn es zufälliger Weise einen Stamm trifft, auf den seine Partialambozeptoren vollkommen einpassen, bereits in geringeren Mengen als ein multipartiales. Dafür aber giebt es eine große Anzahl Stämme, für die es nur den dem dominanten Rezeptor entsprechenden dominanten Ambozeptor zur Verfügung

hat, währenddem die individuell schwankendem Nebenrezeptoren in ihm nicht genügend vertreten sind. Auf einen solchen Stamm wird alsdann ein hohes monovalentes Serum nur eine gewisse, aber keine für die Praxis ausreichende Wirkung ausüben, wie gleichfalls die nachfolgenden Versuche zeigen. Dagegen wird das multipartiale Serum den einzelnen Stamm erst in einer etwas höheren Konzentration beeinflussen. Dafür aber hat es den Vorteil, dass, sofern es genügend multipartial ist, kaum ein Stamm vorkommen wird, bei dem es nicht infolge seines großen Gehaltes an den verschiedensten Nebenambozeptoren schützende Wirkung ausübt.«

Für die Richtigkeit dieser theoretischen Betrachtungen spricht das auf einen Ueberschuss an Ambozeptoren zurückzuführende Phänomen der Neisser-Wechsbergschen Komplementablenkung, welches nach Wassermann & Ostertag sowie Bruck bei Versuchen an Mäusen beim multipartialen Serum bei geringeren Dosen auftritt als beim monovalenten Serum.

War der Beweis der Richtigkeit des Prinzips der Polyvalenz für das Schweineseucheserum durch die Tierversuche Wassermanns & Ostertags und ihrer Schüler auch vollgiltig erbracht, so war doch noch experimentell zu zeigen, dass das multipartiale Serum aus einer Mehrheit von verschiedenen Partialambozeptoren besteht. Dass dies in der That der Fall ist, vermochte Bruck in schönster Weise durch elektive Absorption der Partialambozeptoren für einen Stamm zu demonstrieren. Wurde das polyvalente Schweineseucheserum (ohne Karbolzusatz) mit einem Stamme im Reagenzglase abgesättigt, so hatte es im nachfolgenden Tierversuch seine Schutzkraft gegenüber diesem Stamme eingebüßt, während die Schutzwirkung gegenüber einem anderen Stamme erhalten war.

Das praktische Ergebnis dieser jahrelangen, mühevollen Untersuchungen war die Darstellung des »polyvalenten Schweineseucheserums nach Prof. Dr. Wassermann und Prof. Dr. Ostertag«, welches im Jahre 1902 zuerst zur Ausgabe gelangte. Bei der Gewinnung dieses Serums wird so verfahren, dass Pferde mit einer großen Zahl verschiedener Schweineseuchestämme immunisiert werden. Dabei werden aber nicht ein und demselben Pferde sämtliche Stämme injiziert, sondern es werden die einzelnen Pferde mit bestimmten Gruppen von Stämmen behandelt, und dann wird ihr Serum gemischt. Dieses geschieht einerseits mit Rücksicht auf die individuellen Schwankungen im Rezeptorenapparat der einzelnen Tiere, andererseits mit Rücksicht auf die Erfahrung, dass die Ambozeptorenproduktion durch die Zufuhr einer zu großen Menge von verschiedenen Bakterienrezeptoren ungünstig beeinflusst wird. Durch diese Art der Herstellung wird ein Serum erzielt, welches sowohl den dominanten Ambozeptor als auch Partialambozeptoren in möglichst hoher Konzentration enthält.

Das so hergestellte »polyvalente Schweineseucheserum« hat bei der Anwendung in der Praxis sehr befriedigende Erfolge aufzuweisen. Ein eingehender Bericht Wassermanns & Ostertags, den diese Forscher über die Ergebnisse der Impfungen im Jahre 1903 erstatteten, legt Zeugnis hierfür ab. Der Bericht bezieht sich auf Impfungen bei insgesamt 11699 Schweinen in 253 Beständen.

»In 89 Beständen ist die Impfung bei 3681 Ferkeln und 798 älteren Schweinen erst erfolgt, nachdem im hygienischen Institut festgestellt worden war, dass das Serum gegen den Kulturstamm des verseuchten Bestandes

schützt. In 129 Beständen geschah die Impfung bei 4263 Ferkeln und 1440 älteren Schweinen ohne eine vorherige Prüfung. Die Erfolge waren in beiden Fällen nahezu übereinstimmend. Von den 3681 Ferkeln und 798 älteren Schweinen der zuerst genannten 89 Bestände sind 315 Ferkel (=8,4 %) und 3 ältere Schweine (=0,4 %) gefallen, 22 Ferkel (=0,6 %) und 6 ältere Schweine (=0,8 %) notgeschlachtet worden, 234 Ferkel (=6,3 %) und 22 ältere Schweine (=2,8 %) verkümmert und endlich 3110 Ferkel (=84,7 %) und 767 ältere Schweine (=96 %) gesund geblieben oder, soweit es sich um die Impfung erkrankter Tiere handelte, genesen. Von den 4263 Ferkeln und 1440 älteren Schweinen der 129 Bestände, in welchen das Serum ohne vorherige Prüfung angewandt wurde, sind 318 Ferkel (=7,46 %) und 8 ältere Schweine (=0,6 %) gefallen, 25 Ferkel (=0,6 %) und 36 ältere Schweine (=2,5 %) notgeschlachtet worden, 142 Ferkel (=3,34 %) und 6 ältere Schweine (=0,5 %) verkümmert, 3778 Ferkel (=88,6 %) und 1390 ältere Schweine (=96,4 %) dagegen gesund geblieben oder genesen.«

Da die Verluste vor der Impfung in den meisten Beständen nicht mit Sicherheit ermittelt werden konnten, so fehlte natürlich die Basis für eine genaue rechnerische Feststellung des Erfolges für die einzelnen Bestände. »In denjenigen Beständen aber, in welchen die Verlustziffern vor Vornahme der Impfung angegeben wurden, war der Erfolg der Impfung durchweg ein überraschend günstiger.«

Was die Beurteilung der vorstehenden Zahlen anbelangt, so weisen Wassermann & Ostertag darauf hin, dass der Erfolg der Impfungen in Wirklichkeit sich noch günstiger gestalte, da ja auch unter normalen Bedingungen von den neugeborenen Ferkeln keine 100 % aufgezogen werden könnten. Außerdem sei in vielen Fällen die Sektion bei gestorbenen Impflingen nicht ausgeführt worden, so dass nicht festgestellt werden konnte ob diese Tiere an Schweineseuche oder an einer anderen Krankheit zu Grunde gegangen waren.

Raebiger berichtet über 2227 Ferkelimpfungen mit dem Wassermann-Ostertagschen Serum. Von den Impflingen blieben gesund 90,5 %, es verendeten 5,5 %, Kümmerer blieben 2,4 %.

In den Bermbachschen Veröffentlichungen für das Jahr 1902 berichten eine Anzahl beamteter Tierärzte teils in günstigem, teils in ungünstigem Sinne über das polyvalente Schweineseucheserum.

Joest versuchte das polyvalente Serum in Verbindung mit allgemein hygienischen Maßnahmen bei einem Ausbruch von Schweineseuche und Schweinepest in einem großen Schweinebestande in Ungarn mit vorzüglichem Erfolg. Hier wurde die Schutzwirkung des Serums gegen den betreffenden Schweineseuchestamm im Laboratoriumsversuch kontrolliert und als vorhanden ermittelt. Auf diesen Fall von Schweineseuche und Schweinepest werde ich weiter unten noch zurückkommen.

Aus den Ergebnissen der außerordentlich sorgfältigen, schönen Untersuchungen Wassermanns & Ostertags, und den seitherigen praktischen Erfolgen ergiebt sich, dass mit der Einführung eines polyvalenten Serums die Serumbekämpfung der Schweineseuche nunmehr in die richtigen Wege geleitet ist.

Schreiber, dessen mit einem Schweineseuchestamm dargestelltes Serum vorstehend bereits erwähnt wurde, behauptete Anfang des Jahres 1902 ebenfalls ein polyvalentes (d. h. mit einer »großen Anzahl« von Schweineseuche- u. s. w. Stämmen gewonnenes) Serum herzustellen. — Gleichzeitig giebt Schreiber an, dass sein Serum eine Mischung der zu einander passenden

Sera verschiedener immunisierter Tiere sei. Ein solches Serum besitzt nach SCHREIBER den Vorzug, dass »die im Organismus vorhandenen, äußerst zahlreichen, verschiedenartigen Komplemente zur Aktivierung des Serums in Aktion treten können«. — In einem auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad, September 1902, gehaltenen Vortrage erklärt jedoch SCHREIBER eine Polyvalenz des Schweineseucheserums für unnötig und führt Versuche an aktiv immunisierten Meerschweinchen an, welche beweisen sollen, dass die Schweineseuchebakterien nicht nach Stämmen verschieden sind. Diese Versuche (vergl. Fußnote auf folgender Seite) wurden neuerdings von KRAUTSTRUNK wiederholt, wobei dieser Autor indessen zu dem entgegengesetzten Ergebnis gelangte. Die Versuche SCHREIBERS können somit nicht gegen das Vorhandensein von Stammesverschiedenheiten bei den Schweineseuchebakterien und gegen die Notwendigkeit der Polyvalenz des Schweineseucheserums ins Feld geführt werden. — SCHUBERT behauptet in einer vor kurzem erschienenen Mitteilung, dass die Stammesverschiedenheiten »erstens nur Mäusen gegenüber und nur bei passiver Immunisierung zur Geltung kommen, und zweitens, dass sie so inkonstant sind, dass sie durch einige Male wiederholtes Verimpfen an Mäusen leicht zum Verschwinden gebracht werden können«. Der erste Teil dieser Behauptung wird durch die vorstehend erwähnten Versuche KRAUTSTRUNKS entkräftet, für den zweiten Teil hat SCHUBERT keinerlei Beweis erbracht.

c) Kombination von aktiver und passiver Immunisierung.

Hierher müssen zunächst die Versuche gerechnet werden, Immunität mittels Blut oder Organsäften kranker oder an Schweineseuche gestorbener Tiere zu erzeugen, insofern man annimmt, dass das Blut derartiger Tiere Schutzstoffe enthält (was indessen nur in äußerst geringem Maße der Fall sein dürfte). Jedenfalls sind aber meist Schweineseuchebakterien in demselben vorhanden, die vielleicht eine aktive Immunität herbeiführen könnten. Derartige Versuche sind besonders in Ungarn angestellt worden (vgl. UJHELYI, BIRÓ). Auch SMITH & MOORE versuchten mit sterilisiertem Blute von infizierten Kaninchen, die im letzten Stadium der Erkrankung getötet worden waren, andere Kaninchen und Meerschweinchen zu immunisieren. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die bei den mit diesem Blute behandelten Tieren mehrfach beobachtete Widerstandsfähigkeit gegen die nachfolgende Infektion lediglich eine durch das Blut und die in ihm enthaltenen abgetöteten Bakterien ausgelöste Resistenzerscheinung war. — Eine praktische Bedeutung haben diese Versuche nicht erlangt.

SCHREIBER hatte anfangs zwei Serumpräparate dargestellt, ein »Heilserum« und ein »Schutzserum«. Während ersteres reines Immunserum war, enthielt letzteres, wie sein Darsteller später mitteilte, noch »schwache Seuchenkulturen«, »und zwar in dem Verhältnis, dass gleiche Mengen Serum auch gleiche Mengen Kulturen parallelisierten«. Dieses »Schutzserum« *) erwies sich jedoch in der Praxis aus verschiedenen

*) Das »Schutzserum« löst, wie SCHREIBER angiebt, bei seuchekranken Schweinen eine **Reaktion** aus, die im Versagen des Futters und »einer plötzlichen Temperatursteigerung von einem Grad und darüber« besteht. Diese Reaktion, die auch bei nur geringgradig erkrankten Tieren auftreten soll, ist wohl auf den Gehalt des »Schutzserums« an Schweineseuchebakterien zurückzuführen. Da diese Reaktion bei erkrankten Tieren nicht immer ungefährlich sein dürfte, so kann das »Schutzserum« als Diagnosticum nicht empfohlen werden. Im übrigen hat neuerdings HÖFLICH durch Versuche in der Praxis gezeigt, dass das »Septicidin« keine Bedeutung als Diagnosticum besitzt.

Gründen als unbrauchbar zur Erzielung eines länger dauernden Impfschutzes, weshalb SCHREIBER seine Herstellung wieder aufgab und eine Schutzimpfung analog der LORENZschen Rotlaufschutzimpfung, d. h. Injektion von Serum und einige Tage darauf von Schweineseuchekultur versuchte. Durch letztere wurde die Erreichung einer längere Zeit andauernden aktiven Immunität bezweckt. Die gleichzeitige Verabreichung von Serum und Kultur (Simultanmethode), wie sie bei der Rotlaufschutzimpfung geschehen kann, empfiehlt sich nach SCHREIBER bei der Schweineseuche nicht, weil sich in infizierten Beständen schwer feststellen lässt, welche Tiere bereits erkrankt sind und welche nicht. Bei ersteren bringt aber die Kulturinjektion die Krankheit oft zum Ausbruch.

Ueber die Erfolge dieser kombinierten Impfung lauten die Berichte aus der Praxis sehr verschieden. — Es besteht hier wieder dieselbe Schwierigkeit wie bei der einfachen Serumimpfung. Ebensowenig wie ein mittels eines Schweineseuchestammes gewonnenes Serum den meisten anderen Schweineseuchestämmen gegenüber schützt, ebensowenig vermag auch eine beliebige Schweineseuchekultur in jedem Falle aktive Immunität gegenüber dem gerade vorliegenden Schweineseucheerreger auszulösen*). Ja es wird sogar der Fall eintreten können, dass die Kultur, bei Unwirksamkeit des Serums in dem betreffenden Falle, anstatt aktive Immunität auszulösen, die Tiere krankmacht. (Ein solcher Fall ist neuerdings von HÖFLICH thatsächlich beobachtet worden). Für die Schweineseuche ist somit vorläufig eine ähnliche Schutzimpfung wie beim Rotlauf nicht durchführbar.

WASSERMANN & OSTERTAG haben deshalb von der künstlichen aktiven Immunisierung Abstand genommen. Das Verfahren dieser Forscher bezweckt in der Hauptsache eine fortlaufende Impfung aller neugeborenen Ferkel in infizierten Beständen mit Serum, wobei die aktive Immunisierung der Tiere durch die natürliche Aufnahme des Ansteckungsstoffes erfolgt. Dass eine aktive Immunität bei diesem Verfahren eintritt, geht aus der Thatsache hervor, dass in der Mehrzahl der Fälle, über welche WASSERMANN & OSTERTAG berichten, ein dauernder Schutz der geimpften Tiere erzielt wurde. Eine Impfung bereits offensichtlich erkrankter Tiere soll nicht erfolgen, da dieselben selten völlig genesen. Es empfiehlt sich eine baldige Abschlachtung dieser Tiere. Der Erfolg der Impfung ist am größten, wenn dieselbe geschieht, bevor eine Infektion der Tiere stattgefunden hat. Aus diesem Grunde sind in den infizierten Beständen die neugeborenen Ferkel in den ersten Lebenstagen mit dem Serum zu impfen.

II. Schweinepest.

Es ist nicht mit Sicherheit erwiesen, dass das Ueberstehen der natürlichen Schweinepesterkrankung eine längere Immunität gegenüber einer erneuten Infektion mit dem Bacillus suipestifer verleiht.

*) Aus Versuchen von SCHREIBER, die dieser Autor im Jahre 1902 publizierte, schien allerdings hervorzugehen, dass man mit einer beliebigen Schweineseuchekultur gegen die verschiedensten Kulturen anderer Herkunft Tiere aktiv immunisieren kann. KRAUTSTRUNK, der auf Veranlassung von OSTERTAG die SCHREIBERschen Versuche mit 15 verschiedenen Schweineseuchestämmen wiederholte, zeigte jedoch einwandsfrei, dass mit einem Stamme immunisierte Meerschweinchen der nachfolgenden Infektion mit einem anderen Stamme regelmäßig ebenso prompt erliegen, wie die Kontrolltiere. Also auch bei der aktiven Immunisierung treten die Stammesverschiedenheiten der Schweineseuchebakterien klar und deutlich hervor.

a) Aktive Immunisierung gegen Schweinepest.

Subkutane Inokulation lebender, vollvirulenter Schweinepestbakterien. Nachdem durch Versuche festgestellt worden war, dass die Einverleibung kleiner Dosen des Virus selten eine krankmachende Wirkung auf Schweine ausübt, versuchten SALMON & SMITH eine Immunisierung auf diesem Wege. Es zeigte sich jedoch, dass die Schweine nach der Impfung ebenso empfänglich gegen die Schweinepest waren wie vorher. Diese Art der Immunisierung würde praktisch auch deshalb nicht durchführbar gewesen sein, weil an der Impfstelle sich Abszesse und Verkäsungen bildeten, welche häufig aufbrachen und Schweinepestbakterien in virulenter Form nach außen entleerten. Endlich kam es auch vor, dass Schweine direkt infolge der Inokulation an Schweinepest erkrankten.

Intravenöse Inokulation von lebenden, virulenten Schweinepestbakterien wurde von SMITH versucht. Derselbe injizierte kleine Kulturmengen in mehreren Dosen intravenös und konstatierte, dass die so behandelten Schweine gegenüber der intravenösen Injektion tödlicher Dosen von Schweinpestvirus eine gewisse Widerstandsfähigkeit erlangt hatten. Eine Prüfung der Immunität durch Fütterungsinfektion fand nicht statt. Die intravenöse Inokulation hatte den Nachteil, dass ein großer Teil der behandelten Tiere kümmerte und geschwürige Veränderungen an den Extremitäten zeigte.

Fütterung lebender Schweinepestbakterien. Nachdem die Fütterungsversuche mit Schweinepestbakterien gezeigt hatten, dass die Verabreichung kleiner Kulturmengen keine krankmachende Wirkung bei Schweinen besitzt, versuchten SALMON & SMITH Schweine auf diese Art und Weise zu immunisieren, indem sie voraussetzten, dass die Fütterung kleiner Kulturmengen eine milde Form der Krankheit erzeuge, durch deren Ueberstehen das betreffende Tier vor einer nachfolgenden Infektion geschützt sei. Es zeigte sich jedoch, dass die Schweine nach der Fütterung der natürlichen Infektion gegenüber ebenso empfänglich waren wie vorher.

Subkutane Inokulation von abgetöteten Schweinepestbakterien ist, wie SALMON & SMITH konstatierten, nicht imstande Schweinen gegenüber der natürlichen Infektion mit Schweinepest den geringsten Schutz zu verleihen.

Von DETMERS wurde die Impfung mit abgeschwächtem Hogcholeravirus eingeführt: Eine aus dem Herzblut des Schweines gewonnene Kultur wurde durch längere Fortzüchtung auf künstlichen Nährböden in ihrer Virulenz so weit abgeschwächt, dass sie Schweine nicht mehr krank machte, und diente dann als Impfmaterial. War die Abschwächung zu weit vorgeschritten, so wurde eine Kaninchenpassage eingeschaltet. Die Virulenz des Impfmaterials war so stark, dass 0,4 ccm desselben ein Kaninchen bei subkutaner Infektion in 6 Tagen töteten. Bei der Schutzimpfung der Schweine wurden den Tieren, je nach ihrem Alter, mehrere Kubikcentimeter der Impfkultur subkutan am Ohr injiziert. Die Impfung verursachte lediglich eine leichte Störung des Appetits am 6. oder 7. Tage. Die geimpften Tiere erwiesen sich angeblich immun. Die DETMERSsche Schutzimpfung wurde in der Praxis in größerem Umfange, und zwar, wie DETMERS berichtet, mit gutem Erfolge durchgeführt. — Von anderen Seiten wurden indessen günstige Erfahrungen mit abgeschwächten Kulturen nicht gemacht. Bei der Un-

wirksamkeit der Schutzimpfung mit virulenten Kulturen war dieses Ergebnis vorauszusehen. Weitere Mitteilungen über die DETMERSsche Impfmethode habe ich in der Litteratur nicht gefunden.

DE SCHWEINITZ versuchte eine Immunisierung mit Stoffwechselprodukten des Schweinepesterregers. Es gelang ihm zunächst, aus Kulturen des Hogcholerabacillus zwei albuminoïde Substanzen zu isolieren, welche, Versuchstieren einverleibt, einige der charakteristischen Symptome der Hogcholeraerkrankung erzeugten und diese Tiere gegen subkutane Infektion mit dem Bacillus suipestifer immun machten. Schweine, welche mit diesen Stoffwechselprodukten und den Zellsubstanzen des Schweinepesterregers geimpft worden waren, wurden 10 Tage nach der Impfung intravenös mit virulenten Schweinepestbakterien infiziert, welche die ebenso infizierten Kontrolltiere zu töten imstande waren. Das Resultat dieses Versuches war, dass etwa 50 % der vorbehandelten Schweine am Leben blieben. Dieselben zeigten jedoch »disagreeable local lesions«. Da diese Immunisierungsmethode sich nicht als geeignet für die Praxis erwies, so versuchte DE SCHWEINITZ mit den von ihm entdeckten, oben bereits erwähnten Enzymen des Hogcholerabacillus zu immunisieren. Die Injektion von weniger als 0,01 g dieser Enzyme hatte keine krankmachende Wirkung bei Versuchstieren. 0,05 g genügten in mehreren Fällen, um Meerschweinchen zu töten. Eine einmalige Injektion von 0,04 g der Enzyme war imstande, Meerschweinchen immun gegen eine Infektion mit dem Bacillus suipestifer zu machen, welche Kontrolltiere in 10 Tagen tötete.

Anhangsweise ist hier noch zu bemerken, dass das Serum schweinepestkranker Schweine, wie DE SCHWEINITZ und OSTERTAG fanden, agglutinierend auf die Schweinepestbakterien wirkt. (Ueber die Grenze der spezifischen Wirkung eines derartigen Serums habe ich Angaben in der Litteratur nicht gefunden). Hierher gehören wahrscheinlich auch Versuche von ERCOLANI über Agglutination bei »Pneumoenteritis«.

b) Passive Immunisierung gegen Schweinepest.

Die ersten Versuche, gegen die Schweinepest ein Immunserum zu gewinnen, wurden von DE SCHWEINITZ angestellt. Derselbe arbeitete zunächst mit Meerschweinchen, die er mit den Stoffwechselprodukten und den Zellbestandteilen des Bacillus suipestifer immunisierte. Hatten diese Tiere eine so hohe Immunität erlangt, dass sie die Infektion mit einer tödlichen Dosis lebender Schweinepestbakterien ertrugen, so wurde ihr Blutserum zu Immunisierungsversuchen an anderen Meerschweinchen benutzt. Die Resultate dieser Versuche waren so befriedigend, dass DE SCHWEINITZ die Serumversuche in größerem Maßstabe fortsetzte. Er behandelte Kühe mehrere Monate mit virulenten Hogcholerakulturen und fand, dass das Serum dieser Tiere nicht nur eine Schutz-, sondern auch eine Heilwirkung gegen die Hochcholerainfektion beim Meerschweinchen entfaltete. Auch mit dem Serum eines Schweines, welches längere Zeit mit dem Bacterium coli commune (!) vorbehandelt worden war und welches dann mit dem Bacillus suipestifer inokuliert wurde, will DE SCHWEINITZ Meerschweinchen gegen die Schweinepestinfektion geschützt haben. Wenn auch der Erfolg dieser Versuche, besonders aber derjenige der letztangeführten, zum Teil auf eine einfache Resistenzwirkung des Serums zurückgeführt werden muss, so scheint es DE

SCHWEINITZ doch gelungen zu sein, ein spezifisches Serum gegen Schweinepest zu gewinnen: denn der Versuch, ein (ebenfalls von DE SCHWEINITZ dargestelltes) Schweineseucheserum gegen die Schweinepestinfektion beim Meerschweinchen zu benutzen, misslang. Es zeigte sich vielmehr, dass Schweineseucheserum nur gegen die Schweinseucheinfektion und dass Schweinepestserum nur gegen die Schweinepestinfektion wirkte. Bei den weiteren Versuchen, ein Hogcholeraserum zu gewinnen, benutzte DE SCHWEINITZ Rinder, Pferde, Maultiere, Esel u. s. w. Die Tiere erhielten Injektionen der filtrierten, sterilen oder lebenden Kulturen der Schweinpestbakterien oder »the solutions of their products, including cell contents, extracts and secretions«. Die Injektionen wurden subkutan, intravenös oder intraabdominal gemacht oder verschiedene Methoden der Einverleibung wurden kombiniert.

Aus den vorstehend genau wiedergegebenen Angaben DE SCHWEINITZ' lässt sich nicht entnehmen, wie eigentlich bei der Immunisierung der serumliefernden Tiere verfahren wurde. Ueber die praktischen Erfolge des DE SCHWEINITZschen Serums ist seit der Publikation vom Jahre 1899 nichts Weiteres bekannt geworden. Von den weiteren Angaben dieses Forschers ist noch die Beobachtung zu erwähnen, dass mit dem Fortschreiten der Behandlung der serumliefernden Tiere die Agglutinationskraft ihres Serums rapide zunahm.

Dass sich durch Immunisierung größerer Tiere ein Schweinepestserum mit stark agglutinierenden Eigenschaften gewinnen lässt, konnten OSTERTAG und JOEST bestätigen. Wie aus einer Angabe des letzteren hervorgeht, ist ein solch stark agglutinierendes Serum indessen im Tierversuch meist wirkungslos.

In Deutschland sind die Versuche, ein spezifisch schützendes Serum gegen die Schweinepest zu gewinnen, lange Zeit gescheitert. SCHREIBER giebt zwar an, dass das von ihm dargestellte Serum »Septicidin« auch gegen Schweinepest schützt: den Beweis für die spezifische Wirkung seines Serums gegen Schweinepest hat SCHREIBER bisher nicht erbracht. Außerdem ist von OSTERTAG*) und BREIDERT, sowie von mir selbst festgestellt worden, dass das SCHREIBERsche »Septicidin« bei Mäusen nicht gegen Schweinepest schützte. — Aus allen diesen Versuchen ergiebt sich, dass die Gewinnung eines spezifisch schützenden Serums gegen Schweinepest eine bei weitem schwerere Aufgabe ist als die Darstellung eines solchen Serums gegen Schweineseuche. Die Ursache dieser Schwierigkeiten ist möglicherweise darin begründet, dass die Zellen des Organismus bei der Immunisierung mit Schweinepest schwerer freie Rezeptoren an das Blut abgeben als bei anderen Immunisierungen. — Erst OSTERTAG**) ist es neuerdings gelungen, die Schwierigkeiten zu überwinden und ein spezifisches Schweinepestserum darzustellen.

Was die Versuche von PREISZ mit dem Serum schweinepestkranker oder von Schweinepest genesener Schweine anbelangt, so findet sich weiter unten dargelegt, warum das Ergebnis dieser Versuche nicht im Sinne einer spezifischen Wirkung des Serums gegen die Schweinepest gedeutet werden kann.

---

*) Bericht an den Minister für Landwirtschaft vom 31. Mai 1901.
**) Mündliche Mitteilung.

III. Immunisatorische Beziehungen zwischen Schweineseuche und Schweinepest.

Es muss hier zunächst die Frage berührt werden, **ob der Bacillus uisepticus und der Bacillus suipestifer in immunisatorischer Hinicht Beziehungen zu einander besitzen,** also ob der Bacillus suiepticus auf natürlichem oder künstlichem Wege Immunität gegenüber em Bacillus suipestifer zu verleihen imstande ist und umgekehrt.)iese Frage ist a priori natürlich zu verneinen, denn wir wissen, dass ie echte Immunität etwas durchaus Spezifisches ist.

Trotzdem hat SCHREIBER mehrfach zu behaupten gewagt, dass Beziehungen a immunisatorischer Hinsicht zwischen den beiden Bakterien beständen. Beeits in seiner ersten Arbeit hat SCHREIBER behauptet und später wiederholt: dass Schweine, welche die Schweinepest überstanden haben, gar nicht oder ıur ganz kurze Zeit gegen die Seuche immun sind, während umgekehrt Tiere, lie die Schweineseuche überstanden haben, eine dauernde Immunität gegenüber ler Schweinepest besitzen«. Ein von SCHREIBER zum Beweise dieser Behauptung angestellter Versuch zeigt lediglich, dass eine voraufgegangene Pestinfektion ıicht gegen eine nachfolgende Seucheinfektion schützt, weiter aber nichts.

Neuerdings hat auch PRETTNER Versuche veröffentlicht, welche beweisen ıollen, »dass das Serum von Tieren, welche mit dem Bacillus suisepticus mmunisiert wurden, auch gegen den Bacillus suipestifer, und umgekehrt, ıchützt«. PRETTNER arbeitete mit Serum von immunisierten Hunden und ıtellte fest, dass das Serum eines mit dem Bacillus suisepticus behandelten Tieres in der Menge von 0,01 g bei subkutaner und intraperitonealer Einerleibung Mäuse gegen eine meist 24 Stunden später vorgenommene nfektion mit dem Bacillus suipestifer schützt. Ebenso schützte das Serum ines mit dem Bacillus suipestifer behandelten Hundes bei der gleichen Veruchsanordnung gegen den Bacillus suisepticus. Kontrollversuche mit erum von normalen, nicht immunisierten Hunden fehlen. Hätte 'RETTNER solche gemacht, so würde er wahrscheinlich zu einem anderen Ergebnis gelangt sein. Bei der von PRETTNER gewählten Versuchsanordnung, ei welcher zwischen Seruminjektion und Infektion ein Zeitraum von 24 Stunlen (in einem Falle 3 Stunden) liegt, zeigen nämlich die Sera von normalen nicht vorbehandelten) Tieren eine mehr oder weniger deutliche Schutzwirkung egenüber verschiedenen Infektionserregern. Diese Erscheinung ist den Bakeriologen seit den Untersuchungen PFEIFFERS & ISSAEFFS über Cholerammunität als »Resistenzwirkung« längst bekannt. VOGES stellte fest, dass ıormales Meerschweinchenserum, anderen Meerschweinchen subkutan injiziert, liese gegen die 50fach tödliche Dosis intraperitoneal injizierter Schweineseucheıakterien schützt. Eine ähnliche schützende Wirkung gegenüber dem Schweineeuchebacillus zeigte auch normales Kaninchenserum, gleichgiltig ob Serum und Kultur subkutan oder intraperitoneal verabreicht wurden, wenn vermieden vurde Serum und Kultur gleichzeitig einzuspritzen. Der Zeitraum zwischen erum- und Kulturinjektion bei den VOGESschen Versuchen betrug 24 Stunden. KITT & MAYR machten bei ihren Versuchen die Beobachtung, dass »gewöhniches Hundeserum eine retardierende, temporär immunisierende Wirkung beitzt, wenn die Kulturinjektion (Geflügelcholera? Ref.) am Tage nach der erumeinverleibung vorgenommen wurde«. Die gleiche Erfahrung machte ich elbst bei Versuchen mit normalem Hundeserum gegenüber der Schweinepestıfektion an Mäusen. (Hier lagen Serum- und Kulturinjektion 3 bis 16 Stunden useinander.) Normales Pferdeserum schützte in einer meiner Versuchsreihen

in der Menge von 0,1, 0,05 und 0,01 ccm, subkutan appliziert, glatt gegen $^{1}/_{10000}$ Oese einer 3 Stunden später verabreichten, hochvirulenten Schweineseuchekultur, welche in der gleichen Dosis die Kontrollmaus tötete. Allerdings verlaufen nicht alle Reihen so regelmäßig*).

Diese Resistenzwirkungen normaler Sera dürfen nicht mit echter Immunität verwechselt werden. Die Resistenzwirkungen sind nichts Spezifisches; sie sind dem normalen Serum aller Tierarten eigen und offenbaren sich wahllos verschiedenen Infektionserregern gegenüber. Dagegen ist die echte Immunität streng spezifisch; ein mit einer bestimmten Bakterienart gewonnenes Immunserum wirkt schützend und agglutinierend nur gegenüber dieser Art, nicht aber gegenüber anderen Bakterien. Diese Spezifizität der Wirkung der Immunsera ist ein biologisches Gesetz; sie ist so streng, dass gerade sie als bestes und sicherstes Mittel zur Differenzierung und Bestimmung einander sehr ähnlich erscheinender Infektionserreger verwertet wird. PRETTNER widerspricht sich deshalb selbst, wenn er auf der einen Seite die Verschiedenheit des Bacillus suisepticus und suipestifer anerkennt, auf der andern Seite aber behauptet mit dem einen ein gegen den anderen immunisierendes Serum darstellen zu können. Die Resistenzwirkungen lassen sich fast ganz ausschalten, wenn man die »Mischungsmethode« anwendet, d. h. wenn man Serum und Kultur nicht zeitlich getrennt, sondern gleichzeitig, gemischt**) einspritzt.

Die von PRETTNER ebenfalls festgestellte Thatsache, »dass die vorangehende Immunisation mit dem Bacillus suipestifer ermöglicht, mit dem vollvirulenten Bacillus suisepticus die Immunisation fortzusetzen«, ist ebenso als nichtspezifische Resistenzerscheinung aufzufassen; denn wir wissen ja, dass oft die Einführung von lebenden oder abgetöteten Bakterien einer Art eine gewisse nichtspezifische Schutzwirkung gegenüber der nachfolgenden Infektion mit Bakterien einer anderen Art besitzt.

Nach alledem kann von immunisatorischen Beziehungen spezifischer Art zwischen dem Bacillus suisepticus und dem Bacillus suipestifer keine Rede sein; es braucht nur noch hinzugefügt zu werden, dass die Versuche von DE SCHWEINITZ nicht den geringsten Zweifel darüber aufkommen lassen, dass Tiere, welche die Schweineseuche überstanden haben, keine Immunität gegen Schweinepest besitzen.

PREISZ versuchte das Serum eines schweine**pest**kranken Schweines gegen die Mischinfektion zu verwerten und stellte folgenden Versuch an:

30 gesunde, 3—4 Monate alte Ferkel erhielten 10 ccm des Serums subkutan. »Diese 30 Ferkel wurden mit anderen aus derselben Herde stammenden 30 Ferkeln gleichen Alters und gleicher Rasse in einen Stall gebracht; am folgenden Tage wurden im selben Stalle einige sehr kranke Schweine unter-

---

*) Die Resistenzwirkungen unterliegen nach VOGES individuellen Schwankungen. Sie treten am deutlichsten hervor, wenn man ein Serum nicht an der gleichen Tierspecies, sondern an einer fremden Tierspecies prüft. — Im übrigen ist, wie ich bemerken möchte, noch nicht genügend untersucht worden, ob die Resistenzwirkungen des Serums eines Tieres durch eine nicht spezifische Behandlung des letzteren erhöht werden können, also ob z. B. die Behandlung eines Tieres mit beliebigen Bakterien die Resistenzwirkungen seines Serums im allgemeinen zu steigern imstande ist.

**) Die Mischung darf erst im Momente der Injektion vorgenommen werden.

gebracht aus einer Herde, wo teils pneumonische, teils intestinale Läsionen vorher konstatiert wurden.« — Von den geimpften Tieren erkrankten 18, von den nichtgeimpften sämtliche. Von den geimpften gingen ein 9, von den nichtgeimpften sämtliche. »Anatomisch verlief diese experimentelle Seuche ganz so, wie die oben geschilderte von 150 Schweinen; es war nämlich anfangs ausgebreitete Pneumonie und geringere Darmläsion, später aber ausgebreitete Darmläsion vorhanden, zumeist mit Pneumonie verbunden«.

Es hatte also hier »das Serum eines evident an Pest leidenden Schweines die Impflinge vor einer Krankheit geschützt, die sich im Bilde der infektiösen Pneumonie, also der Schweineseptikämie, manifestierte und wo auch das Bakterium dieser letzteren stets nachweisbar gewesen«. — Preisz erklärte sich diese auffallende Thatsache mit der seinen Anschauungen über das wechselseitige Verhältnis von Schweineseuche und Schweinepest entsprechenden Annahme, »dass das Serum die Impflinge gegen Pest, d. h. vor Läsionen des Darmes schützte, und dass infolgedessen die sekundäre Ansteckung mit dem Septikämiebacillus ausblieb«. Preisz erblickt ferner in diesem Impfversuch eine Bestätigung seiner oben näher erörterten Anschauungen über das Verhältnis von Schweineseuche und Schweinepest zu einander und zieht folgenden Schluss: »Hiermit ist auch ein praktisch äußerst wichtiger Wink gegeben, indem wir Aussicht haben, dass ein Schutz gegen Schweinepest zugleich Schutz gegen Septikämie gewähren wird.« Der Erfolg dieses Versuches schien eine überraschende Perspektive auf die Bekämpfung der Mischinfektion von Schweineseuche und Schweinepest durch ein außerordentlich einfaches Immunisierungsverfahren zu eröffnen.

Es muss hier zunächst die Frage erörtert werden, ob es sich bei dem Preiszschen Versuch um eine wirkliche Immunisierung handelte oder ob der Erfolg der Serumimpfung sich auf andere Art und Weise erklären lässt. — Den exakten Nachweis, dass das Serum des schweinepestkranken Schweines spezifisch schützende Eigenschaften gegenüber dem Bacillus suipestifer besass, hat Preisz nicht erbracht. Er hat auch nicht experimentell zu ermitteln versucht, ob das Serum gegen den Bacillus suisepticus schützte. Diese letztere Frage musste aber bei einem exakten Versuch entschieden werden und das um so mehr, als im Darme des Serumschweines Schweineseuchebakterien nachgewiesen wurden. Der Nachweis der spezifischen Schutzwirkung des Serums konnte aber nur durch eine genaue Titrierung desselben im Tierversuch mit Hilfe der Serumkulturmischungsmethode geführt werden. — Nachdem Ostertag gezeigt hat, dass das Serum der an Schweinepest erkrankt gewesenen Schweine »zu Immunisierungszwecken ungeeignet ist«, ist nicht anzunehmen, dass das Serum im Falle von Preisz spezifisch schützende Eigenschaften gegenüber dem Bacillus suipestifer besass. Es muss vielmehr als sehr wahrscheinlich gelten, dass hier der Erfolg der Impfung auf einer einfachen Resistenzwirkung des Schweineserums beruhte. Dass das Serum normaler Tiere beim Schweine eine solche Wirkung hat, hat später Karliński nachgewiesen. Nach der Feststellung, dass die Wirkung des Serums im Falle von Preisz lediglich eine nicht spezifische Resistenzerscheinung war, kann dieser Versuch aber auch nicht mehr als eine Bestätigung der Preiszschen Anschauungen über die wechselseitigen Beziehungen von Schweineseuche und Schweinepest gelten.

de Schweinitz war der erste, der im Jahre 1899 über Versuche berichtete, die dahin zielten, ein gleichzeitig gegen Schweineseuche und Schweinepest wirksames »mixed serum« herzustellen. Die experimentellen Untersuchungen dieses Forschers hatten gezeigt, dass das Serum mit Schweinepest vorbehandelter Tiere nur gegen Schweinepest und dass das Serum mit Schweineseuche vorbehandelter Tiere nur gegen diese Krankheit schützt. de Schweinitz versuchte nun durch Injektion sowohl von Schweineseuche- als auch von Schweinepestkulturen bei ein und demselben Tier ein gegen beide Krankheiten wirksames Serum zu erzielen. Die Prüfung des so präparierten Serums ergab, dass der Versuch gelungen war. Es zeigte sich jedoch, dass das Serum gegen Seuche wirksamer war als gegen Pest. Die Erfolge in der Praxis mit diesem »mixed serum« sollen sehr gut gewesen sein, denn, wie de Sghweinitz angiebt, reduzierte das Serum die Mortalität in verseuchten Schweinebeständen um etwa 67 %. Die Bedenken, die gegen die spezifische Wirkung des Serums gegen die Schweinepest geltend gemacht werden können, sind weiter oben bereits erörtert worden.

Des weiteren hat Schreiber in demselben Jahre behauptet, ein gleichzeitig gegen Schweineseuche und Schweinepest schützendes Serum zu besitzen. Den Nachweis, dass sein Serum spezifische Eigenschaften auch gegen Schweinepest besitzt, hat Schreiber, wie schon oben betont, in seinen Arbeiten nicht erbracht.

Wenn auch die Frage der Bekämpfung der Mischinfektion von Schweineseuche und Schweinepest im Sinne einer spezifischen, gegen beide Krankheiten gerichteten Serumtherapie noch nicht als praktisch völlig gelöst zu betrachten ist, so kann die letztere in gewissen Fällen von Mischepidemieen doch von Nutzen sein. Es sind dies die Fälle, welche durch einen hochvirulenten Seucheerreger, aber durch einen minder virulenten Pesterreger verursacht werden. Hier ist, wie ich im III. Bande dieses Handbuches des näheren dargelegt habe, die Schweineseuche das Primäre. Sie ermöglicht erst dem Schweinepesterreger dadurch das Eindringen, dass sie den Organismus seiner Widerstandskraft beraubt. Gleichzeitig pflegen in solchen Fällen infolge der hohen Virulenz des Bacillus suisepticus die Verluste an Pleuropneumonie sehr hoch zu sein. In solchen Fällen kann ein wirksames Schweineseucheserum auch als Mittel zur Bekämpfung der Mischinfektion herangezogen werden. Es wird die Tiere, die noch nicht von der Seuche ergriffen sind, vor der Infektion mit dem Bacillus suisepticus bewahren bezw. die Tiere nur leicht an Seuche erkranken lassen; es wird aber auf der anderen Seite auch durch die so bewirkte Ausschaltung des resistenzvernichtenden Momentes indirekt verhüten können, dass die Tiere der Schweinepestinfektion anheimfallen.

Dass ein wirksames Schweineseucheserum in geeigneten Fällen von Mischepidemieen thatsächlich von praktischem Wert ist, hat Joest gezeigt. Durch Anwendung des Wassermann-Ostertagschen polyvalenten Schweineseucheserums in Verbindung mit entsprechenden Maßregeln allgemein hygienischer Art (häufige Desinfektion, strenge Separierung der Gesunden und Kranken) gelang es demselben, eine akute Epizootie von Seuche und Pest in einem großen Schweinebestande zum Stillstand und zum Erlöschen zu bringen. Auch Wassermann & Ostertag geben an, dass ihr Serum bei Mischinfektionen mit schwerer Schweinepest wirkungslos ist, dass sich das Serum bei Schweineseuche mit leichter

:hweinepest dagegen bewährt hat, wenn außer der Impfung folgende aßnahmen durchgeführt wurden:

»1. Regelmäßige, alle 14 Tage zu wiederholende Desinfektion der Stalıgen und Stallgeräte mit Kalkmilch, nachdem eine gründliche Reinigung d Scheuerung mit 2 proz. heißer Sodalösung stattgefunden hat; Sperrung s alten Wühlplatzes, der nach Aushebung einer 20 cm dicken Schicht durch chliches Bestreuen mit Kalk zu desinfizieren ist; Anlegung eines desinfizierren Auslaufplatzes.

2. Tötung der trotz der Impfung kränkelnden, namentlich mit Durchfall hafteten Tiere.«

Auf vorstehend angegebene Weise lassen sich vielleicht auch die folge erklären, die DE SCHWEINITZ mit seinem »mixed serum« bei der ischinfektion von Schweineseuche und Schweinepest hatte. Auch die ille von Mischinfektion, in welchen das SCHREIBERsche Serum sich rksam zeigte, fordern die gleiche Erklärung.

Litteratur.

Die Litteratur bis zum Jahre 1902 ist bei dem Kapitel »Schweineseuche ıd Schweinepest« im III. Bande angegeben.

:RMBACH, Veröffentlichungen a. d. Jahres-Veterinär-Berichten der beamteten Tierärzte Preußens f. d. Jahr 1902. 3. Jahrg., Berlin 1904.

ɪEIDERT, Versuche mit Septicidin (Landsberg) gegen Schweineseuche. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 47.

ɪUCK, C., Experimentelle Beiträge zur Immunität gegenüber Schweineseuche. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 47.

ɪCOLANI, E., La siero-diagnosi nella pneumo-enterite e nell mal rosso dei suini. Giorn. d. R. Soc. ed Accad. Veter. ital. Anno 51. Torino 1902.

ÖFLICH, C., Einiges über Septicidinimpfungen. Woch. f. Tierheilk., 1902.

RAUTSTRUNK, Zur Frage der Gleichheit oder Verschiedenheit der Schweineseuchestämme. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 47.

RETTNER, M., Ueber Serumgewinnung gegen Schweineseuche und Schweinepest. Centralbl. f. Bakt., I. Abt. (Originale), 1904, Bd. 36.

AEBIGER, H., Jahresbericht des bakteriol. Instituts d. Landwirtschaftskammer f. d. Prov. Sachsen für 1902. Ref. Berl. tierärztl. Woch., 1903.

:HUBERT, Das bakteriol. Institut der Serumgesellschaft zu Landsberg a. d. W. und die Herstellung und Prüfung der Landsberger Sera. Deutsche tierärztl. Woch., 12. Jahrg., 1904.

RÄGER, Beobachtungen und Erfahrungen über Rotlauf, Schweineseuche und Schweinepest sowie deren Bekämpfung. Berl. tierärztl. Woch., 1903.

'ASSERMANN, Weitere Mitteilungen über Bekämpfung der Schweineseuche. Mitt. d. Vereinigung deutscher Schweinezüchter, 1903. — Ders., Bekämpfung der Schweineseuche durch das nach dem Verfahren Wassermann-Ostertag hergestellte polyvalente Schweineserum. Ebd. — Ders., Die Ergebnisse der Impfung mit polyvalentem Schweineseucheserum und die Bekämpfung der Schweinepest. Ebd., 1904.

'ASSERMANN, A. & R. OSTERTAG, Bisherige Ergebnisse der Bekämpfung der Schweineseuche mit Hilfe des polyvalenten Serums. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1903, Bd. 15. — Dies., Ueber polyvalente (multipartiale) Sera mit besonderer Berücksichtigung d. Immunität gegenüber d. Erregern d. Schweineseuche. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1904, Bd. 47.

XXXVI.

Immunität beim Rotlauf der Schweine.

Von

Professor Dr. Hugo Preisz

in Budapest.

Noch bevor der Erreger des Rotlaufes in Reinkultur bekannt geworden, ja bevor man ihn noch mikroskopisch erkannte, stellten PASTEUR und THUILLIER bereits Versuche an zu seiner Abschwächung behufs Erreichung praktisch verwendbarer Impfstoffe gegen diese Krankheit.

PASTEUR fand, dass das Rotlaufvirus durch Kaninchenpassage für Schweine abgeschwächt wird. Wie oft das Virus den Kaninchenkörper zu passieren hat, um die gewünschte Abschwächung zu erlangen, wird genauer nicht angegeben. PASTEUR bereitete auf diese Art einen schwächeren ersten, und durch Taubenpassage einen kräftigeren zweiten Impfstoff, die beide in einer Zwischenzeit von 12 Tagen den Impflingen eingespritzt werden.

Die ersten Versuche mit den PASTEURschen Vaccins wurden 1882 in dem vom Rotlauf schwer heimgesuchten Departement Vaucluse unternommen; der Erfolg soll ein sehr befriedigender gewesen sein, denn in den Versuchsherden fielen keine geimpften Schweine; in manchen Herden blieben nur die geimpften Schweine am Leben.

Die PASTEURsche Schutzimpfung gegen den Rotlauf fand in den verschiedenen Ländern, wo man Schweinezucht betreibt, eine sehr ungleichmäßige Verbreitung; auch die Berichte, die über die Impfresultate aus verschiedenen Gegenden verlauten, sind nicht übereinstimmend.

Eigentümlicher Weise erfreute sich diese Schutzimpfung gerade in Frankreich keiner solchen Beachtung, wie man mit Recht erwarten konnte, und eben in jenen Gegenden dieses Landes nicht, die durch den Rotlauf die größten Verluste erleiden, wie LECLAINCHE[1] meint deshalb nicht, weil in jenen Departements die Schweinezucht in Händen armer Kleinbesitzer ist, welche die Impfkosten scheuend sich stets der angenehmen Täuschung hingeben, ihre Schweine werden von der Seuche verschont bleiben.

Laut einer Zusammenstellung von 432 Berichten wurden in Frankreich von 1886 bis 1897 118229 Schweine mit folgendem Resultate geimpft:

Nach der I. Impfung fielen:	768	Stück,
» » II. » »	256	»
später fielen:	968	»
Summe:	1992	Stück (= 1,68 %).

Es wurde also der Verlust durch die Impfung von 20 % (denn diese Zahl erreichte die Mortalität in den Zeiten vor der Impfung) auf 1,68 % herabgeführt.

In Deutschland errfeut sich die PASTEURsche Schutzimpfung keiner besonderen Verbreitung; die Versuche ergaben zum Teil bedeutende Impfverluste, ferner wurde ängstlich hervorgehoben, dass durch den Impfstoff die Seuche verbreitet und auch dahin eingepflanzt werde, wo sie gar nicht herrschte. Es mangelt aber nicht an Berichten, wonach man mit der PASTEURschen Methode auch in Deutschland gute, und sehr gute Erfolge hatte; hiermit stimmt die Thatsache, dass mit Ausnahme der letzteren Jahre, wo die Serumimpfung vielfach in Gebrauch trat, die in Deutschland verbrauchte Menge PASTEURschen Vaccins stetig und bedeutend anwuchs.

In Ungarn fand die PASTEURsche Schutzimpfung gegen Rotlauf allgemeine Verbreitung, und die erzielten Resultate sind ohne Zweifel günstig zu nennen. Man begann mit den Impfungen bereits im Jahre 1887.

Von 1889—1894 wurden in Ungarn 1085686 Schweine gegen Rotlauf geimpft,

nach der I. Impfung fielen:	1555	Stück	(= 0,14 %)
» » II. » »	710	»	(= 0,07 %)
im Laufe des Jahres »	5951	»	(= 0,54 %)
Summe:	8216	Stück	(= 0,75 %)

Im Jahre 1895, weniger in den nachfolgenden Jahren, gestaltete sich die Sterblichkeit etwas höher, da das Auftreten der Schweinepest und Schweineseuche vielseits Irrtümer in der Diagnose verursachte. Im Jahre 1898 wurden in Ungarn nach PASTEUR geimpft 187846 Schweine; der Verlust nach den Impfungen und innerhalb des Jahres betrug 0,1 %.

Aehnliche günstige Erfolge werden aus Russland (Kursk) gemeldet.

Nimmt man an, dass die Laboratoires Pasteur (als Filialen des Pariser Institut Pasteur) in allen Ländern gleiche Vaccins verabreichen (und diese Annahme ist um so berechtigter, da diese Laboratoires den Impfstoff nicht selbst bereiten, sondern nur den aus Paris erhaltenen Urstoff, die »Semence« weiterzüchten): so müssen wir die abweichenden Impfergebnisse der verschiedenen Länder in der verschiedenen Empfänglichkeit der verschiedenen Rassen und darin suchen, dass oft Schweine verschiedenen Alters geimpft werden. Der mehr oder weniger bösartige Charakter der Seuche kann hier unberücksichtigt bleiben, da der PASTEURsche Impfstoff nicht ungenügender Schutzleistung, sondern der durch ihn verursachten bedeutenden Impfverluste wegen getadelt wird. Auf diesen letzteren Umstand deutete bereits PASTEUR zu Anfang seiner Versuche hin, indem er sich dahin äußerte, dass die Schutzimpfung gegen Rotlauf in Frankreich auf Schwierigkeiten stößt infolge der gegen Rotlauf sehr verschieden empfänglichen Vielheit der Schweinerassen.

Kurz gefasst kann das Urteil über die PASTEURsche Rotlaufimpfung folgendermaßen lauten:

Es ist erwiesen, dass PASTEURS Impfstoff Schweine gegen Rotlauf immun macht, er kann aber auch unter Umständen erhebliche Impfverluste verursachen. Da die Empfänglichkeit feinerer Rassen gegen das Rotlaufvirus und somit auch gegen das abgeschwächte Virus der Vaccins um vieles größer ist, als die der unedlen, derben Rassen, so wird vom Gebrauche der PASTEURschen Vaccins bei widerstands-

fähigen Rassen ein viel besserer Erfolg zu erwarten sein, als bei feinen Rassen. Zu diesem Schlusse kommen auch Voges und Schütz auf Grund ihrer eingehenden Studien über die verschiedenen Impfmethoden. Als Beweis hierfür können die günstigen Impfresultate in Ungarn betrachtet werden, wo mit wenigen Ausnahmen unveredelte, resistente Schweinerassen gezüchtet werden, während sich die in Deutschland gesammelten, minder guten, oder, besser gesagt, ungleichen Erfolge, wahrscheinlich aus der Verschiedenheit und höheren Empfänglichkeit der in Deutschland gezüchteten Rassen erklären.

Auch der Charakter der Seuche könnte, besonders bei edleren Rassen, für oder gegen die Anwendung der Pasteurschen Vaccins in Betracht gezogen werden, denn es ist offenbar, dass man gerne einen kleinen Impfverlust hinnimmt, wenn man sich durch die Impfung gegen einen bedeutenden Verlust schützen kann. Leider aber ist dieser Faktor kein unveränderlicher und deshalb kaum berechenbar.

Will man die möglichst besten Impfresultate erreichen, so impfe man die Tiere etwa zwischen ihrem 2.—4. Lebensmonate, nicht nur deshalb, weil sie in diesem Alter weniger empfänglich sind, sondern auch einfach aus dem Grunde, weil Ferkel dieses Alters einen geringeren Wert besitzen und somit der Verlust eines gleichen Prozentsatzes sich bedeutend geringer gestaltet. Erfahrungsgemäß sind die Impferfolge bei Schweinen über 5 Monate schon weniger günstig.

Die Impfung mit Pasteurs Vaccin verursacht eine allgemeine fieberhafte Infektion, die tagelang dauert. Während derselben entwickelt sich der Immunitätszustand, oder, besser gesagt, der Immunkörper im geimpften Organismus. Voges & Schütz fanden nach Verimpfung des ersten Vaccins das Blut der Schweine überschwemmt von Bazillen; zuerst erschienen die Stäbchen im Blute im zweiten, zuletzt am 9. Tage nach der Impfung. Solche dem Blute entnommene Rotlaufkeime töteten Mäuse in 4 Tagen. Schon nach Ueberstehen der ersten Impfung erwies sich das Blutserum eines Schweines für Tauben schutzkräftig; nach der zweiten Impfung schützte 0,1 ccm Serum Tauben gegen eine tödliche Kulturmenge. Zwei nach Pasteur geimpfte Schweine überstanden eine für die Kontrolltiere in 3—4 Tagen tödliche Infektion ohne Schaden.

In Deutschland wurde unter dem Namen Porcosan von der Fabrik Friedrichsfeld zu Mannheim ein Geheimmittel hergestellt und gegen Rotlauf anempfohlen. Dieses Mittel wurde von verschiedener Seite näher geprüft; dabei stellte es sich heraus, dass seine Beschaffenheit eine recht ungleichmäßige gewesen. Nach Aufrecht[2] ist das Porcosan eine gelblichbraune, sirupähnliche Flüssigkeit von süßlichsalzigem Geschmack, und enthält außer Pepton auch Kochsalz mit wenig Fett; Rotlaufstäbchen seien darin nicht enthalten, 0,2—0,5 g schadet weißen Mäusen unter die Haut gespritzt nicht. Dagegen fand Deupser[3] 0,5 ccm Porcosan für weiße Mäuse tödlich, zweifellos seines Glyceringehaltes wegen; auch gelang es diesem Forscher nicht, Mäuse, Tauben und Kaninchen mit Porcosan gegen eine 18—19 Tage später vorgenommene Rotlaufinfektion zu schützen; für Mäuse bestätigt Johne diesen Befund.

Während Deupser im Porcosan verschiedene Spaltpilze nachwies, fand Johne[4] dieses Mittel steril. Voges[5] aber stellte fest, dass im Porcosan lebende, virulente Rotlaufstäbchen enthalten sind und nimmt an, dass ihr Nachweis anderen Forschern deshalb nicht gelang, weil das in der Flüssigkeit enthaltene Glycerin die Rotlaufbazillen in ihrer

Lebenskraft stetig abschwächt; dass dabei auch die Virulenz der Bazillen abnimmt, und folglich die Wirksamkeit des Porcosans sehr verschieden und veränderlich sein muss, erhellt aus den Arbeiten von VOGES & SCHÜTZ, die fanden, dass von zwei Proben dieses Mittels die eine Mäuse tötete, die andere aber nicht, und dass erstere nach einer Aufbewahrung von etwa $2^1/_2$ Monaten ihre Virulenz gänzlich eingebüßt hatte. Dieselben Forscher behandelten zwei Schweine mit Porcosan, um den Immunisierungswert des Mittels zu prüfen, und fanden, dass zwei Wochen nach der Porcosanimpfung diesen Schweinen entnommenes Blutserum Mäuse und Tauben auch in starken Dosen nicht zu schützen vermochte; die beiden Schweine selbst aber fielen einer Probeinfektion mit virulentem Rotlaufstoff ebensoschnell zum Opfer, wie unbehandelte Schweine.

Das Immunisierungsprinzip des Porcosans wäre somit gleich jenem des PASTEURschen Vaccins, nämlich es sollte durch das mehr oder minder abgeschwächte Virus eine aktive Immunität erzeugt werden; als Vorzug wurde gerühmt, dass das Porcosan nur eine einzige Impfung nötig mache.

Wäre auch das Porcosan ein möglichst gleichmäßig abgeschwächtes Virus, so müssten ihm alle Mängel einer einmaligen Impfung anhaften, die darin bestehen, dass entweder bei geringer Impfgefahr auch der Impfschutz zu gering bleibt, oder dass umgekehrt der Impfschutz sich zwar höher gestaltet, aber mit ihm auch die Impfverluste sich steigern; denn ein höherer Grad von aktiver Immunität lässt sich nur stufenweise erreichen. Mit diesen berechtigten Bedenken, sowie den kurz berührten Angaben über ungleichmäßige Beschaffenheit und Unwirksamkeit des Porcosans stimmen auch die Erfahrungen der tierärztlichen Praxis so ziemlich überein, indem nicht wenige Tierärzte über zahlreiche Erkrankungen und Verluste nach Impfung mit Porcosan berichten. Die seiner Zeit von der preußischen Deputation für das Veterinärwesen ausgesprochene Warnung vor dem Gebrauche des Porcosans kann folglich nur als begründet bezeichnet werden.

Außer den bisher besprochenen Methoden der aktiven Immunisierung bedient man sich derzeit auch der passiven Immunisierung, die darin besteht, dass die zu schützenden Schweine mit Blutserum solcher Tiere behandelt werden, welchen man vorher eine möglichst hochgradige aktive Immunität beigebracht hatte.

Als EMMERICH & DI MATTEI[6] über die Vernichtung der Milzbrandbazillen berichteten (1887), meldeten sie zugleich, dass in rotlaufimmunen Kaninchen Rotlaufstäbchen bereits nach wenigen Stunden getötet sind, und schlossen hieraus, dass diese Erscheinung auf der Ausscheidung eines für die Bazillen giftigen Alkaloïdes aus den Zellen beruht. In ihren weiteren Versuchen teilten (1888) EMMERICH & DI MATTEI[7] mit, dass das kreisende Blut gegen Rotlauf immunisierter Kaninchen die in dasselbe gelangenden Rotlaufstäbchen in wenigen Minuten tötet, dass aber dem Körper entnommenes Blut diese Wirkung nicht besitzt; auch fanden sie jetzt, dass im immunisierten Kaninchenleib die eingeführten Rotlaufbazillen bereits binnen 15—25 Minuten vernichtet werden, wahrscheinlich durch ein von den Zellen ausgeschiedenes antibakterielles Gift. Später (1890) erfahren wir durch die Arbeiten von EMMERICH & MASTBAUM[8], dass die Gewebssäfte von Kaninchen, die zuerst intravenös, dann wiederholt subkutan mit Kulturen der Rotlaufstäbchen behandelt wurden, immunisierende Eigenschaften besitzen.

Nach diesen Vorarbeiten und dem Bekanntwerden der immunisieren-

den Wirkung des Blutserums mit Toxin immunisierter Tiere, war LORENZ bestrebt, auch gegen den Rotlauf ein immunisierendes Serum zu gewinnen, mit der Absicht, hierdurch die allerdings weniger harmlosen aktiven Immunisierungsmethoden entbehrlich zu machen und die in Deutschland — wie es scheint — allzusehr befürchtete Verschleppung des Virus durch die Vaccins auszuschließen.

Während der Immunisierungsversuche, die er zu diesem Zwecke anstellte, machte LORENZ die Erfahrung, dass es nicht genügt, ein Tier (Kaninchen, Schwein) einfach gegen Rotlauf immun zu machen, um ein wirksames Serum zu erhalten, sondern das für sich schon immunisierte Tier muss noch mit virulenten Bazillen geimpft werden. Auch bei solchen Tieren kann die Wirksamkeit des Serums nach wenigen Wochen verlorengehen, obgleich die Tiere selbst immun bleiben. Am reichlichsten seien die Schutzstoffe im Blute vorhanden, wenn den Tieren noch 2—4 Tage vor der Blutentnahme Bazillen eingespritzt werden. Nach LORENZ[9] wird die Schutzkraft des Blutes durch Eintrocknung zum Teil, durch Aufkochen aber gänzlich vernichtet. Der wirksame Stoff lässt sich aus dem Serum durch Alkohol oder durch Ammonsulfat niederschlagen, und bleibt auch in Berührung mit Glycerin wirksam.

Die passive Immunität, die durch solches Serum einem Kaninchen beigebracht werden kann, schwindet aber zum größten Teil sehr bald.

LORENZ' Vorgang zur Immunisierung von Kaninchen war folgender: 1 ccm Immunserum, nach 2 Tagen 0,3 ccm Rotlaufkultur, nach weiteren 12—14 Tagen abermals 0,3 ccm Kultur, stets unter die Haut gespritzt; nach 10 Tagen verträgt ein solches Kaninchen die Einspritzung von Kultur ins Blut, und sein Serum wird schutzkräftig. Mit solchem Kaninchenserum und mittels wiederholter intravenöser und subkutaner Kulturinjektionen (à 10 ccm) immunisierte LORENZ anfangs Schweine, und gewann aus diesen Immunserum.

Die allzu kurze Dauer einer solchen, durch Immunserum erreichbaren passiven Immunität musste LORENZ bald dazu bewegen, die Anwendung des Serums mit der Impfung von Virus zu kombinieren, und hiermit musste auch die Hoffnung, das Verfahren ganz gefahrlos zu gestalten, aufgegeben werden.

Den Schutzwert seines Serums bestimmte LORENZ an grauen Mäusen, (da weiße sich nicht so gleichmäßig verhalten sollen), mit einer bei indirektem Sonnenlicht in Bouillon ohne Pepton gewachsener Kultur, deren Virulenz ziemlich konstant befunden wurde. Gleich nach der Kulturmenge von 0,01 ccm wurde das zu prüfende Serum unter die Rückenhaut gespritzt; schützte 0,01 ccm Serum die Maus vor dem Tode, so genügt davon 1 ccm auf 10 kg Körpergewicht, um Schweine für eine nachfolgende Kulturinjektion genügend zu immunisieren und vorzubereiten. Die Kulturimpfung erfolgt 5—7 Tage nach der Serumverabreichung in Dosen von 0,25—1,0 ccm. Ist das Serum nicht kräftig genug gewesen, so erkranken die Tiere 3—4 Tage nach der Kulturimpfung, und sie können noch in 8—14 Tagen eingehen. Anfangs versuchte es LORENZ nach der Serumimpfung in gewissen Zeiträumen zwei Kulturimpfungen zu machen, später aber beschränkte er sich auf eine.

Näheres über Immunisierung und Immunserum gegen Rotlauf wissen wir aus den Arbeiten von VOGES & SCHÜTZ; nach diesen Forschern kommt eine Immunität nur dann zustande, nachdem die Bazillen den Blutstrom erfüllt hatten; die immunisierende Substanz soll nämlich an die Bakterienleiber gebunden sein. Im Blutserum der gegen

Rotlauf unempfänglichen Ziegen treten schon nach einmaliger intravenöser Kulturinjektion Schutzkörper auf. Auch durch wiederholte subkutane Einspritzung von toten Rotlaufkulturen kann man aus Kaninchen und Schafen Immunserum gewinnen. Schweine hingegen konnten mit abgetöteten Kulturen nicht immunisiert werden.

Sollen aus der immunisierenden Substanz des Bazillenleibes Immunkörper werden, so müssen die von einem wachsartigen Panzer umgebenen Bazillen erst freiwerden; dies geschieht nun im Tierkörper, indem dieser Panzer (Membran) gelöst wird. Der Effekt des Immunserums ist ein baktericider und macht sich an jungen Bakterienzellen geltend, nämlich an der Teilungsstelle der letzteren, wo die Membran noch sehr dünn ist. Schon LORENZ behauptete übrigens, dass die Rotlaufstäbchen im Blute immunisierter Tiere vernichtet werden. Das Rotlaufserum besitzt auch in vitro, und zwar auch nach Inaktivierung durch Wärme, noch einiges Vermögen Rotlaufstäbchen zu töten; seine Schutzkraft verliert dadurch an Werth (VOGES).

Wurde Tauben ein Gemisch von Immunserum und Rotlaufkultur unter die Haut gebracht, so fanden sich nach 18 Stunden im Blute keine Stäbchen mehr, während letztere im Blute der Kontrolltauben nie fehlten (VOGES).

Den Schutzwert des Immunserums bestimmte VOGES an Mäusen derart, dass er ihnen unter die Rückenhaut ein Gemisch von 0,1 ccm 24stündiger Kultur (= ca. 100fache tödliche Gabe) mit der gewünschten Serumdosis spritzte; dieses Gemisch wurde mit physiologischer Kochsalzlösung stets auf 0,5 ccm ergänzt. Auf diese Weise erprobt, erwies sich von einem Kaninchenserum 0,1, von einem Schafserum 0,03 ccm genügend zur Lebensrettung einer Maus; vom allerstärksten Serum genügte hierzu $^1/_2$ Milligramm.

Sowohl bei der LORENZschen, wie bei der soeben beschriebenen VOGESschen Wertbestimmung des Immunserums ergeben sich ganz bedeutende Unregelmäßigkeiten, die das Urteil über den Schutzwert sehr erschweren. Nach MARX[10] liegt die Ursache dieses Uebelstandes darin, dass das Immunserum zu wenig, oder, falls es bereits älter ist, gar keine Komplemente besitzt, und dass der Organismus der Maus das zur Aktivierung nötige Komplement nur in geringen Mengen enthält und sehr langsam abgiebt; infolgedessen können die mit dem Immunserum eingespritzten Bazillen sich im Körper der Maus noch eine Zeit lang vermehren. MARX änderte daher die Methode, indem er zuerst das Serum unter die Haut, und 24 Stunden später die Bazillenkultur in die Bauchhöhle spritzte; in den 24 Stunden wird der Immunkörper des Serums genügend aktiviert, und die nachher in die Bauchhöhle eingespritzten Bazillen unterliegen sofort (ohne vorher sich vermehren zu können) seiner Wirkung. Mit dieser Methode soll sich auch nach CASPER die Serumprüfung viel genauer durchführen lassen. 0,01 ccm einer 48-stündigen Bouillonkultur ist die angewandte Virusmenge; ein Serum, wovon 0,001 ccm diese Virusmenge paralysiert, wird konventionell als tausendfaches bezeichnet und 0,001 ccm als eine Einheit.

LECLAINCHE bedient sich zur Wertbestimmung des Rotlaufserums des Taubenexperimentes; 0,5 ccm einer flüssigen Rotlaufkultur werden mit dem zu prüfenden Serum gemengt in den Brustmuskel eingespritzt. Soll ein Serum für praktische Zwecke genügen, so müssen höchstens 0,5 ccm die Taube vor dem Tode retten.

Das Rotlaufimmunserum besitzt aber, gleichwie Antitoxine, nicht nur immunisierende, sondern auch kurative Fähigkeiten. Die 16fache Schutzdose vermochte Mäuse noch 24 Stunden nach der Infektion zu heilen; nach 48 Stunden gelang dies auch mit großen Serumgaben nur noch ausnahmsweise. Ein mehrstündiges Erwärmen des Serums auf 60° C ändert dessen Schutzkraft nicht, selbst dann nicht, wenn in diesem Serum vorher Rotlaufbazillen gezüchtet wurden; ein bei Zimmertemperatur aufbewahrtes, mit 0,5 % Karbol versetztes Serum erwies sich nach einem Jahre ungeschwächt (VOGES).

Zur Gewinnung des Rotlauf-Immunserums bedient man sich derzeit allgemein des Pferdes, da es leichter behandelt werden kann und sich zur massenhaften Serumgewinnung besser, als alle anderen Tiere, eignet. Nach wiederholten, ansteigenden, intravenösen Injektionen von Rotlaufkulturen, wobei man Gewicht und Gesundheit der Tiere zu erhalten trachtet, gewinnt das Serum der Pferde immunisierende Fähigkeit. So wie bei anderen Immunisierungen, zeigt die Erfahrung auch hier, trotz gleicher Behandlung verschiedener Pferde, sehr erhebliche Unterschiede in der spezifischen Wirkung des Serums; mancher Pferde Serum kann überhaupt nicht über einen ganz mittelmäßigen Titre gesteigert werden. Dementsprechend ist auch das Agglutinationsvermögen des Immunserums sehr verschieden; es kann sich noch weit über das Verhältnis 1 : 1000 hinaus sehr deutlich erkennen lassen (PREISZ).

In Deutschland haben sich die Verhältnisse bezüglich der Serumimpfung gegen Rotlauf insofern kompliziert, weil nicht nur LORENZ sein Verfahren wiederholt änderte, indem er erst mit Serum, dann mit Serum und (erst zweimal, später aber nur einmal) mit Kultur impfte, bald wieder aus dem Serum (durch Niederschlagen und Lösen in verdünntem Glycerin) ein Präparat herstellte, sondern auch andere Laboratorien ähnliche, zum Teil anders benannte Sera in den Verkehr brachten. So verwendete man Prenzlauer Serum (das eigentlich LORENZsche), ferner Landsberger (modifiziertes LORENZsches), und das Höchster »Susserin«. Alle diese Mittel sind nichts anderes, als Sera gegen Rotlauf immunisierter Tiere, deren Wirksamkeit und Brauchbarkeit in der Praxis wohl sehr verschieden gewesen sind, je nach Gehalt an Gegenkörpern (Immunkörpern) und nach Reinheit des Serums.

Die Verschiedenheit der angewandten Sera, nicht minder aber die gleichfalls sehr verschiedene Virulenz der Rotlaufkulturen, die mit, oder nach dem Serum geimpft wurden, sowie auch noch andere Umstände, namentlich bei den kurativen Impfungen das verschiedene Stadium der Erkrankungsfälle: machen es begreiflich, dass die in Deutschland gewonnenen Erfahrungen über den Wert des Rotlaufserums oft nicht übereinstimmen, ja einander sogar widersprechen.

Zur Orientierung mögen hier einige statistische Angaben über Impferfolge mit Serum aus der deutschen Litteratur angeführt werden.

In Posen wurden im Jahre 1899 14320 Schweine nach LORENZ geimpft, davon gingen 23 Stück (= 0,16 %) an Impfrotlauf ein; daselbst wurden auch mit Landsberger Serum (und Kultur) noch 816 Schweine geimpft, darunter fielen infolge der Impfung 4, und erkrankten 3 Stück.

JOST[11] impfte 600 Tiere nach LORENZ, ohne dass sich der Rotlauf bis zum nächsten Jahre gezeigt hätte. PFLANZ[12] behandelte 900 Schweine mit Susserin, die Kulturimpfung erfolgte teils zu gleicher Zeit, teils 8—13 Tage später; in ersterem Falle trat mehrfach Rotlauf ein, ein

Tier fiel, bei 1—2 % entwickelte sich hingegen chronische Gelenkentzündung. SIEDAMGROTZKY[13] berichtet über 753, im Jahre 1899 in Sachsen unternommene Impfungen; das Ergebnis war befriedigend, indem weder vor, noch nach der Impfung Verluste bezeichnet wurden mit Ausnahme eines Kreises, wo von 326 Schweinen nach Verabreichung des Serums 4, nach Einspritzung der Kultur aber 40 Schweine erkrankten und zum Teil geschlachtet werden mussten. FOTH[14] referiert über 4357, im Jahre 1900 gemachte Impfungen (eine Serum- und zwei Kulturimpfungen), die günstig verliefen; später jedoch erfolgten in 6 geimpften Beständen Erkrankungen, so dass in dem einen zwei Monate später von 31 Impflingen 11 fielen, und in anderen Beständen zum Teil auch schon nach zwei Monaten von 115 — 13, von 52 aber 15 Stücke starben.

JOEST & HELFERS[15] geben eine aus 683 Fragebogen gesammelte Statistik über 217376 Impfungen, die in den Jahren 1897—99 nach LORENZ gemacht wurden; laut derselben verursachte die Impfung in 0,042 % der Fälle Rotlauf, und trotz der Impfung fiel später 0,058 % der Geimpften an Rotlauf.

In betreff der Heilwirkung des Rotlaufserums bei erkrankten Schweinen mögen hier folgende Angaben stehen.

MARKS[16] berichtet über 17 rotlaufkranke Schweine, wovon nach Einspritzung des Serums 8 Stück starben.

JOST behauptet, er habe das Serum als Heilmittel erfolglos angewandt. PFLANZ machte an 200 Schweinen Notimpfungen und sah bei 50 % Heilung eintreten. In seiner aus Sachsen gesammelten Statistik berichtet SIEDAMGROTZKY über 24 durch Serum geheilte Fälle; dagegen erklärt FOTH den Heilwert des Serums für fraglich. Nach MOHRDORF[17] thut das Serum in bereits infizierten Herden der Seuchenverbreitung sofort Einhalt, und erhöhte Dosen retten zumeist einen Teil (62 %) der Erkrankten. Nach HÖHNE[1] gelingt es, die Tiere im ersten Stadium der Krankheit mit Serum zu heilen.

Aus den oben angeführten Gründen dürften die in Frankreich gesammelten Erfahrungen maßgebender sein, da sie mit Serum aus einer Quelle, nämlich mit dem von LECLAINCHE bereiteten, gewonnen wurden.

NOCARD[19] meldet der Académie de médicine zu Paris über 3252 Not-, und 4324 Schutzimpfungen (Séro-vaccination), die in Frankreich im Jahre 1900 vorgenommen wurden; bis zum 20. Dezember wurden im Jahre 1901 8483 Schweine kurativ behandelt, 21889 aber serovacciniert. Die Erfolge sollen stets gleich günstig gewesen sein, denn sogar im vorgeschrittenen Stadium der Krankheit konnten die Tiere noch gerettet werden; die Heilkraft dieses Serums ist jener des Diphtherieserums ähnlich, wenn nicht noch ausgesprochener, und soll auf gesteigerter phagocytärer Wirkung beruhen.

Die Verwendung des Rotlaufserums kann, je nach dem Zwecke der Behandlung, eine dreifache sein: 1. man gibt Serum, um bereits erkrankte Schweine zu heilen (Notimpfung, kurative Impfung); 2. man impft nach Ausbruch der Seuche die noch gesunden Tiere, um ihnen eine sofortige Immunität zu verleihen und sie vor Infektion zu schützen (Schnellimmunisierung); 3. man impft gesunden Schweinen Serum ein, um während der hierdurch geschaffenen, aber sehr vergänglichen passiven Immunität sie mit Virus aktiv immun zu machen; in Frankreich nennt man dieses Verfahren treffend eine Serovaccination.

Notimpfung und Schnellimmunisierung können selbstredend durch keine anderen Verfahren vertreten werden, da derzeit gegen Rotlauf kein anderes Heilmittel, als Immunserum, bekannt ist, gesunde Schweine eines bereits infizierten Bestandes aber aktiv nicht mehr immunisiert werden können, denn der erwünschte Schutz würde ja bereits zu spät eintreten, während das Immunserum sofortige Immunität verleihen kann. Anders aber verhält es sich um die Serovaccination bei gesunden Schweinen, als rein präventives Verfahren.

Die Serovaccination erweist sich nämlich nicht immer als eine gefahrlose Operation, denn auch bei ihr können, sowie bei der Vaccinimpfung, Erkrankungen und Verluste sich ergeben; ferner kann nicht außer acht gelassen werden, dass ein wirksames, hochwertiges Serum immerhin einem verhältnismäßig hohen Geldwert entspricht, so dass also schon die Kosten einer wirksamen Serovaccination dem Geldwerte eines nicht ganz geringen Prozentsatzes der geimpften Tiere gleichkommen müssen.

Dass die Serovaccination, wie es LECLAINCHE von seiner Methode behauptet, einen höheren Schutz verleiht, als die PASTEURsche Vaccination, dürfte derzeit genügender Beweise noch entbehren.

Gleichwie sich die präventive Impfung mit abgeschwächtem Virus nicht überall und unter allen Umständen gleich gut bewährte, ebensowenig kann die Serovaccination als Schutzimpfung in allen Fällen als der Vaccination überlegen anerkannt werden. Es werden bei der Wahl eines geeigneten Schutzverfahrens stets die Widerstandsfähigkeit der betreffenden Schweine, sowie ihr Alter, womöglich auch der habituelle Charakter der Seuche (der erfahrungsgemäß an gewissen Orten stets mild, an anderen hingegen stets bösartig sich gestaltet), ferner aber auch die bei einer Serovaccination erwachsenden höheren Kosten in Erwägung gezogen werden müssen. Dies betreffend sei noch erwähnt, dass laut allgemeinen Angaben die Serovaccination bei Tieren jedes Alters mit gleichem Erfolge angewendet werden kann, während die Impfung mit geschwächtem Virus, wie bereits erwähnt wurde, von Schweinen über 4—5 Monaten weniger gut vertragen wird.

Das Susserin der Höchster Farbwerke wird auf seine Unschädlichkeit und Brauchbarkeit im Kgl. preuß. Institut f. experimentelle Therapie zu Frankfurt geprüft; seine Anwendung wird folgendermaßen empfohlen. Als Schutzdosis für gesunde Schweine spritze man je nach dem Körpergewicht 3—15 ccm Serum unter die Haut, hinter einem Ohre, oder an der Innenfläche eines Schenkels; kranken Schweinen spritze man 10 bis 30 ccm ein. Will man einen dauernden Schutz erzielen, so impfe man gleich nach dem Serum 0,5 ccm Kultur unter die Haut der anderen Körperseite.

Es wird angegeben, dass nach Verabreichung von Susserin allein der Schutz nur einige Wochen dauert; wird außerdem 0,5 ccm Kultur geimpft, so dauert die Immunität 6 Monate, und wird 10—14 Tage nach der ersten Kulturimpfung nochmals 1,0 ccm Kultur eingespritzt, so erstrecke sich der Schutz auf ein Jahr.

Das Institut Pasteur in Paris empfiehlt die Anwendung des nach LECLAINCHE bereiteten Serums in Dosen von 10—20 ccm in infizierten Beständen; bei bereits kranken Schweinen soll nach 12 Stunden die Einspritzung wiederholt werden. Besonders wird die Einspritzung von Serum (10 ccm) bei Schweinen empfohlen, die vom Markte kommend oft angesteckt sind. Zur Erreichung eines dauernden Schutzes wird

ie Durchführung der PASTEURschen Vaccination empfohlen, und zwar
) Tage nach der Serumbehandlung. Ursprünglich empfahl LECLAINCHE
ie Serovaccination mit Rotlaufkultur und zwar zur ersten Impfung
5 ccm Kultur mit 5—10 ccm Serum unmittelbar vor dem Gebrauche
ı der Spritze) vermengt, zur zweiten Impfung aber 0,5 ccm Kultur.
er Infektion verdächtige, oder bereits infizierte Schweine, dürfen
ıtürlich gleichzeitig mit dem Serum keine Kultur erhalten (da sie ja
öglicherweise Bazillen bereits beherbergen), sondern erst 8—10 Tage
ch der Seruminjektion.

Die Dauer der rein passiven Serumimmunität bei Schweinen ist noch
genügend bekannt; LECLAINCHE giebt an, dass mit Serum behandelte
hweine nach 10—15 Tagen wieder empfänglich werden. Auch die
richte über die im Jahre 1900 in Baden[20] mit Susserin vorgenommenen
ıpfungen melden, dass unter den nur mit Serum behandelten Schweinen
ch 3 Wochen bereits Rotlauferkrankungen auftraten. Allerdings ist
e Immunitätsdauer von der Menge und Schutzkraft des Serums nicht
ıabhängig.

Litteratur.

[1] LECLAINCHE, Récueil de méd. vétérin., 1900. — [2] AUFRECHT, Pharmaz. Zeit., 96. — [3] DEUPSER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20. — [4] JOHNE, Deutsche Zeitschr. f. ermed., Bd. 22. — [5] VOGES, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 22. — [6] EMMERICH & MATTEI, Fortschr. d. M., 1887. — [7] Dies., ebd., 1888. — [8] EMMERICH & MAST-UM, Arch. f. Hyg., Bd. 12. — [9] LORENZ, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13. — [10] MARX, eutsche t. Woch., 1901. — [11] JOST, Berl. tierärztl. Woch., 1899. — [12] PFLANZ, d., 1899. — [13] SIEDAMGROTZKY, Sächs. Veterinärber., 1900. — [14] FOTH, Berl. rärztl. Woch., 1900. — [15] JOEST & HELFERS, ebd., 1900. — [16] MARKS, ebd., 1899. · [17] MEHRDORF, Arch. f. Tierheilk., 1900. — [18] HÖHNE, Berl. tierärztl. Woch., 1900. · [19] NOCARD, Révue vétér., 1902. — [20] Berl. t. Woch., 1901.

XXXVII.

Immunität bei Rinderpest.

Von

Prof. Dr. G. Sobernheim.

in Halle a. S.

Historisches. Die Rinderpest ist wahrscheinlich schon seit den ältesten Zeiten in Europa und Zentralasien bekannt. Mit völliger Sicherheit lässt sich dies freilich nicht feststellen, da es fraglich erscheint, ob es sich bei den in Rede stehenden Mitteilungen über verheerende Rinderepidemieen thatsächlich um dieselbe Seuche gehandelt hat, welche auch jetzt noch in Europa, Asien und Afrika in recht ausgedehntem Maße vorkommt. Genauere Beobachtungen stammen erst aus dem 18. Jahrhundert. Die Rinderpest, auch mit den verschiedensten anderen Namen, wie Viehpest, Hornviehseuche, Rindviehstaupe. Großgalle u. s. w. bezeichnet, nahm damals von Osten her ihren Weg über ganz Europa und befiel in wiederholten größeren Seuchenzügen fast sämtliche Länder. Von der Mitte des 18. Jahrhunderts bis zum Anfang des 19. war die Rinderpest gewissermaßen in ganz Europa endemisch. Vor allem hatte Russland unter der Seuche erheblich zu leiden, die von dort immer wieder nach Deutschland, Oesterreich u. s. w. neu eingeschleppt wurde und namentlich noch in den 70er Jahren in Frankreich und Deutschland zu ausgebreiteten Epidemieen führte. Seitdem ist die Rinderpest hier in der Abnahme begriffen und wesentlich noch auf gewisse Ländergebiete des östlichen Europas, nämlich die Türkei, die Balkanstaaten und das Steppengebiet Südrusslands beschränkt, während sie gerade in außereuropäischen Ländern desto weitere Fortschritte gemacht hat. Kleinasien, Aegypten, Indien (Nordindien) repräsentieren heutzutage ein wichtiges Verbreitungsgebiet der Rinderpest.

In Südafrika, wo im Jahre 1896 plötzlich ein überaus heftiger und ausgedehnter Ausbruch der Seuche erfolgte, ist inzwischen, wesentlich unter dem Einfluss der dort sehr energisch zur Durchführung gebrachten prophylaktischen Maßnahmen, ein Stillstand eingetreten. Gerade die südafrikanische Rinderpest ist es, welche unsere Kenntnisse von dem Wesen der Krankheit sehr erheblich gefördert und vor allen Dingen wertvolle und grundlegende Untersuchungen über praktisch-brauchbare Immunisierungsmethoden zur Folge gehabt hat. Zwar sind die Bemühungen, die Rinderpest auf dem Wege der Schutzimpfung zu bekämpfen, schon recht alten Datums und lassen sich bis auf mehr als 100 Jahre zurückverfolgen. Bei allen derartigen Impfungen handelte es sich indessen zunächst nur um gröbere, ungenügend begründete Versuche, die sich im allgemeinen wenig bewährten und meist binnen kurzem als praktisch ungeeignet und unzuverlässig wieder verlassen wurden. Das einzig brauchbare, freilich

echt radikale Mittel zur Bekämpfung der Seuche, zu dem man sich in der Regel gezwungen sah, bestand in der Tötung aller infizierten, bezw. infektionsverdächtigen Tiere in einem größeren Umkreise, um damit die weitere Ausbreitung der Seuche zu verhindern. Dass man hiervor nicht zurückschreckte, euchtet ein, wenn man bedenkt, dass erfahrungsgemäß die Sterblichkeit der erkrankten Herden vielfach die Höhe von 90—100% erreichte (Rhodesia und British Betchuanaland). So war es von geradezu entscheidender Bedeutung, als ROBERT KOCH, einem Ersuchen der Kapregierung folgend, sich Ende des Jahres 1896 nach Südafrika begab, um an Ort und Stelle das Wesen der Krankheit und ihre Bekämpfung zum Gegenstand umfassender Experimentalstudien zu machen. KOCHS Eingreifen hat auch auf diesem Gebiete der Seuchenforschung durch die sichere und zielbewusste Art des Vorgehens zu glänzenden Erfolgen geführt, indem es ihm schon nach relativ kurzer Zeit gelang, eine erfolgreiche Immunisierung von Rindern herbeizuführen und zwei verschiedene Schutzimpfungsmethoden als praktisch brauchbar und wertvoll zu empfehlen. Damit war die Grundlage zu einer rationellen Bekämpfung der Rinderpest geschaffen und der Weg weiteren Arbeiten vorgezeichnet. KOLLE & TURNER, welche nach der Abreise KOCHS sein Werk fortzuführen berufen waren, haben durch außerordentlich umfassende Versuche und Beobachtungen eine Reihe neuer Feststellungen von hohem wissenschaftlichen und praktischen Werte machen können, und es gebührt ihnen, sowie den damals gleichfalls in Afrika thätigen französischen Forschern BORDET & DANYSZ nächst KOCH ohne Frage das Verdienst, auf dem Gebiete der Rinderpestimmunisierung in besonderem Maße fördernd gewirkt zu haben.

Etwa um die gleiche Zeit, wohl wesentlich veranlasst durch die erfolgreichen Arbeiten in Südafrika, nahm man auch in anderen, schon seit vielen Jahren von Rinderpest befallenen Ländern, wie Russland, Türkei und Indien, die Studien zur spezifischen Bekämpfung mit erneutem Eifer wieder auf und gelangte fast durchweg zu einer Bestätigung der von den südafrikanischen Forschern bekanntgegebenen Resultate.

Klinische und pathologisch-anatomische Kennzeichen. Die Rinderpest verläuft unter den Erscheinungen einer akuten Infektionskrankheit, unter vorwiegender Beteiligung des Verdauungstractus. Nach einem Inkubationsstadium, das meist 3 Tage beträgt, sich aber auch auf 6 Tage erstrecken kann, setzt plötzlich hohes Fieber ein (40—41°), meist als erstes Krankheitszeichen und etwa 24—36 Stunden vor den sichtbaren Symptomen. Diese letzteren bestehen gewöhnlich in eitriger Conjunctivitis, wozu sich alsbald eigenartige Veränderungen im Maul und an den Lippen des Tieres gesellen. Es treten hier Exkoriationen auf, die unter Umständen zur Geschwürsbildung führen können, daneben besteht Speichelfluss und missfarbiger, auch übelriechender Ausfluss aus der Nase. Die Fresslust ist fast völlig aufgehoben, die Tiere magern rapide ab. In einem späteren Stadium kommt es zu Durchfällen, die zuletzt oft von blutiger Beschaffenheit sind, und nach 4—5 Tagen tritt in der Regel der Tod unter Kollaps nach vorhergehendem Temperatursturz ein.

Bei der Sektion finden sich die hauptsächlichsten Veränderungen im Verdauungstractus. Die Schleimhaut des vierten Magens, des Dünndarms und Mastdarms lässt regelmäßig diffuse Rötungen auf der Höhe der Falten erkennen. Bei längerem Krankheitsverlauf ist neben starker Hyperämie und Petechien auch Geschwürsbildung zu beobachten. Gelegentlich kommt es zu fibrinösen Auflagerungen auf der Schleimhaut, welche ganze Ausgüsse des betreffenden Darmabschnittes bilden können. Die PEYERschen Plaques und

Solitärfollikel sind stark gerötet und geschwollen; am Herzen sind mitunter Petechien und ein geringer perikarditischer Erguss zu finden; auch in den Hirnhöhlen besteht zuweilen geringer Hydrops. An den übrigen Organen sind makroskopisch und mikroskopisch keine Veränderungen nachweisbar. Nur die Leber zeigt zuweilen Hyperämie. Im Blute sind weder Veränderungen an den Blutkörperchen noch irgendwelche Gebilde, die als Erreger gedeutet werden könnten, zu finden.

Als bemerkenswert sei hervorgehoben, dass die südafrikanische Rinderpest nach den Beobachtungen von R. Koch, Theiler u. a. von dem Bilde der europäischen Seuche eine gewisse Abweichung insofern offenbarte, als die entzündlichen Prozesse an Mund und Rachenschleimhaut der Tiere sehr in den Hintergrund traten, während die pathologischen Veränderungen des Darmes meist schon frühzeitig und in sehr ausgedehntem Maße zur Entwicklung gelangten.

Contagium der Rinderpest. Der Erreger der Rinderpest ist uns bisher völlig unbekannt. Dass die verschiedenartigen Mikroorganismen aus der Klasse der Bakterien und Protozoën, die man hier gefunden haben will, wohl kaum in ätiologischen Zusammenhang mit der Krankheit gebracht werden können, ist bereits an anderer Stelle hervorgehoben worden (vergl. Bd. III, S. 908). Nur so viel ist bekannt und experimentell sichergestellt, dass das Contagium der Rinderpest in den Ausscheidungen der kranken Tiere, im Nasenschleim, Darminhalt u. s. w. enthalten zu sein pflegt, vor allen Dingen aber sich regelmäßig im Blute lokalisiert. So konnte Koch den Nachweis liefern, dass die subkutane Impfung mit dem Blute rinderpestkranker oder an Rinderpest gefallener Tiere einen sicher wirkenden Infektionsmodus darstellt, der bei empfänglichen Individuen ausnahmslos die typischen Erscheinungen der Krankheit hervorzurufen vermag und so gut wie regelmäßig zum Tode führt. Durch Einreiben oder Einimpfen von Nasenschleim, wässrigem Sekrete der Augenbindehaut, Ausscheidungen des Darmkanals u. s. w. in die Nasenlöcher oder in das Unterhautzellgewebe lässt sich die Infektion auf gesunde Tiere weniger leicht übertragen. Schon minimale Mengen von Rinderpestblut erweisen sich als hochgradig infektiös, derart, dass man z. B. nach den übereinstimmenden Angaben von Koch, Kolle & Turner, Nicolle u. a. mit der geringen Dosis von $^1/_{500}$ ccm Tiere ebenso rasch und sicher zu töten vermag, wie mit größeren Blutmengen. Der Infektionsstoff scheint freilich von geringer Widerstandsfähigkeit zu sein, da nur frisches Rinderpestblut über Virulenz verfügt, bei einfacher Aufbewahrung bei Zimmer- und Eistemperatur aber schon sehr bald unwirksam wird. Die Angaben über die Dauer der Haltbarkeit schwanken zwischen 3—32 Tagen (Semmer, Nicolle). Wird das Blut bei 36—40° gehalten, so verliert es schon nach 2 Tagen seine Wirksamkeit (Theiler). Getrocknetes Rinderpestblut hat nach 4 Tagen seine Infektiosität vollständig eingebüßt (R. Koch). Auch Chemikalien, wie Glycerin, Karbolsäure u. a. üben selbst in geringer Konzentration einen zerstörenden Einfluss auf das Contagium des Blutes aus (Koch, Theiler, Semmer).

A. Natürliche Immunität.

Die Rinderpest ist eine Infektionskrankheit, welche ausschließlich Tiere bezw. bestimmte Tierarten befällt, während der Mensch gegenüber dem Rinderpestvirus refraktär zu sein scheint. Eine Uebertragung der Krankheit auf den Menschen ist noch niemals beobachtet worden. Personen, welche das Fleisch der an Rinderpest gefallenen Tiere in

ungekochtem Zustande gegessen haben, sind ohne Krankheitserscheinungen geblieben.

Unter den Tierarten, welche eine natürliche Immunität gegen Rinderpest besitzen, sind zu nennen: Vögel (Tauben, Hühner, Adler, Flamingos u. s. w.), ferner Hunde, Katzen, Esel, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse u. a. Die Verimpfung von Rinderpestblut oder die Verfütterung von infektiösem Material vermag bei den genannten Tieren keinerlei Krankheitserscheinungen hervorzurufen (Koch, Nicolle & Adil-Bey, Tokishige, Tartakowsky).

Schafe und Ziegen sind zwar für das Rinderpestcontagium nicht völlig unempfänglich, verfügen aber doch über einen ziemlich erheblichen Grad natürlicher Widerstandsfähigkeit. Rassenunterschiede scheinen bei diesen Tieren von Bedeutung zu sein, da man in einigen Ländern bei Ausbruch der Seuche unter den Rindern auch eine Uebertragung auf Schafe und Ziegen beobachtet haben will, während andererseits bei der südafrikanischen Rinderpest die genannten Tierarten anscheinend völlig verschont blieben. Auf die experimentelle Infektion reagieren Schafe und Ziegen meistens mit typischer Temperatursteigerung vom 2. oder 3. Tage an und, wenn es bei ihnen für gewöhnlich auch nicht zu schweren Allgemeinerscheinungen oder gar tödlichem Ausgange kommt, so kann es nach den Untersuchungen von Koch, Theiler & Pitchford, Kolle & Turner, Woronzew u. a. keinem Zweifel unterliegen, dass sich bei den Tieren eine spezifische Erkrankung entwickelt. Man ist nämlich imstande, mit dem Blute der infizierten Individuen die Krankheit auf andere Tiere erfolgreich zu übertragen und in jedem Falle bei Rindern eine tödliche Infektion zu erzeugen. In diesem Zusammenhange sei auf die bereits von Koch betonte und neuerdings durch Rogers auf Grund der Beobachtungen in Indien bestätigte Möglichkeit hingewiesen, dass Schafe unter Umständen als Zwischenträger des Rinderpestcontagiums dienen und die Krankheit von verseuchten Plätzen auf gesunde Rinderherden übertragen können.

Auch Schweine. Kamele, Antilopen und Büffel sind für Rinderpest nicht voll empfänglich, können immerhin aber, wie genauere Beobachtungen der letzten Zeit deutlich erwiesen haben, der Spontanerkrankung sowohl wie der experimentellen Infektion zum Opfer fallen. Für Schweine ist dies neuerdings durch Carré & Fraimbault bei dem Auftreten der Rinderpest in Tonkin und Anam bestätigt worden. Dass Kamele für Impfrinderpest bis zu einem gewissen Grade empfänglich sind, kann nach den Feststellungen Tartakowskys keinem Zweifel unterliegen. Die Tiere pflegen der Infektion gewöhnlich zwar unter leichteren Krankheitserscheinungen und geringer Temperatursteigerung zu widerstehen, aber doch zuweilen auch zum Opfer zu fallen, eine Thatsache, die gegenüber den Angaben Réfik-Beys, wonach bei verschiedenen Epidemieen Kamele niemals erkrankten, besonders hervorgehoben zu werden verdient. Aus dem Umstande, dass zu Zeiten von Rinderpestepidemieen nicht selten ein großes Sterben unter den Antilopen, namentlich einigen der größeren Antilopenarten, beobachtet werden kann, darf wohl ohne Frage auf eine gewisse Empfänglichkeit dieser Tiere für Rinderpest geschlossen werden. Büffel, welche nach den Erfahrungen Nenckis und seiner Mitarbeiter im Versuch sich dem Contagium der Rinderpest gegenüber entschieden weniger empfindlich zeigen als Rinder, scheinen trotzdem unter natürlichen Verhältnissen, z. B. in den kaukasischen Gebieten, häufig in großer Zahl von tödlicher

den Wirkung des Blutserums mit Toxin immunisierter Tiere, war LORENZ bestrebt, auch gegen den Rotlauf ein immunisierendes Serum zu gewinnen, mit der Absicht, hierdurch die allerdings weniger harmlosen aktiven Immunisierungsmethoden entbehrlich zu machen und die in Deutschland — wie es scheint — allzusehr befürchtete Verschleppung des Virus durch die Vaccins auszuschließen.

Während der Immunisierungsversuche, die er zu diesem Zwecke anstellte, machte LORENZ die Erfahrung, dass es nicht genügt, ein Tier (Kaninchen, Schwein) einfach gegen Rotlauf immun zu machen, um ein wirksames Serum zu erhalten, sondern das für sich schon immunisierte Tier muss noch mit virulenten Bazillen geimpft werden. Auch bei solchen Tieren kann die Wirksamkeit des Serums nach wenigen Wochen verlorengehen, obgleich die Tiere selbst immun bleiben. Am reichlichsten seien die Schutzstoffe im Blute vorhanden, wenn den Tieren noch 2—4 Tage vor der Blutentnahme Bazillen eingespritzt werden. Nach LORENZ[9] wird die Schutzkraft des Blutes durch Eintrocknung zum Teil, durch Aufkochen aber gänzlich vernichtet. Der wirksame Stoff lässt sich aus dem Serum durch Alkohol oder durch Ammonsulfat niederschlagen, und bleibt auch in Berührung mit Glycerin wirksam.

Die passive Immunität, die durch solches Serum einem Kaninchen beigebracht werden kann, schwindet aber zum größten Teil sehr bald.

LORENZ' Vorgang zur Immunisierung von Kaninchen war folgender: 1 ccm Immunserum, nach 2 Tagen 0,3 ccm Rotlaufkultur, nach weiteren 12—14 Tagen abermals 0,3 ccm Kultur, stets unter die Haut gespritzt; nach 10 Tagen verträgt ein solches Kaninchen die Einspritzung von Kultur ins Blut, und sein Serum wird schutzkräftig. Mit solchem Kaninchenserum und mittels wiederholter intravenöser und subkutaner Kulturinjektionen (à 10 ccm) immunisierte LORENZ anfangs Schweine, und gewann aus diesen Immunserum.

Die allzu kurze Dauer einer solchen, durch Immunserum erreichbaren passiven Immunität musste LORENZ bald dazu bewegen, die Anwendung des Serums mit der Impfung von Virus zu kombinieren, und hiermit musste auch die Hoffnung, das Verfahren ganz gefahrlos zu gestalten, aufgegeben werden.

Den Schutzwert seines Serums bestimmte LORENZ an grauen Mäusen, (da weiße sich nicht so gleichmäßig verhalten sollen), mit einer bei indirektem Sonnenlicht in Bouillon ohne Pepton gewachsener Kultur, deren Virulenz ziemlich konstant befunden wurde. Gleich nach der Kulturmenge von 0,01 ccm wurde das zu prüfende Serum unter die Rückenhaut gespritzt; schützte 0,01 ccm Serum die Maus vor dem Tode, so genügt davon 1 ccm auf 10 kg Körpergewicht, um Schweine für eine nachfolgende Kulturinjektion genügend zu immunisieren und vorzubereiten. Die Kulturimpfung erfolgt 5—7 Tage nach der Serumverabreichung in Dosen von 0,25—1,0 ccm. Ist das Serum nicht kräftig genug gewesen, so erkranken die Tiere 3—4 Tage nach der Kulturimpfung, und sie können noch in 8—14 Tagen eingehen. Anfangs versuchte es LORENZ nach der Serumimpfung in gewissen Zeiträumen zwei Kulturimpfungen zu machen, später aber beschränkte er sich auf eine.

Näheres über Immunisierung und Immunserum gegen Rotlauf wissen wir aus den Arbeiten von VOGES & SCHÜTZ; nach diesen Forschern kommt eine Immunität nur dann zustande, nachdem die Bazillen den Blutstrom erfüllt hatten; die immunisierende Substanz soll nämlich an die Bakterienleiber gebunden sein. Im Blutserum der gegen

Rotlauf unempfänglichen Ziegen treten schon nach einmaliger intravenöser Kulturinjektion Schutzkörper auf. Auch durch wiederholte subkutane Einspritzung von toten Rotlaufkulturen kann man aus Kaninchen und Schafen Immunserum gewinnen. Schweine hingegen konnten mit abgetöteten Kulturen nicht immunisiert werden.

Sollen aus der immunisierenden Substanz des Bazillenleibes Immunkörper werden, so müssen die von einem wachsartigen Panzer umgebenen Bazillen erst freiwerden; dies geschieht nun im Tierkörper, indem dieser Panzer (Membran) gelöst wird. Der Effekt des Immunserums ist ein baktericider und macht sich an jungen Bakterienzellen geltend, nämlich an der Teilungsstelle der letzteren, wo die Membran noch sehr dünn ist. Schon Lorenz behauptete übrigens, dass die Rotlaufstäbchen im Blute immunisierter Tiere vernichtet werden. Das Rotlaufserum besitzt auch in vitro, und zwar auch nach Inaktivierung durch Wärme, noch einiges Vermögen Rotlaufstäbchen zu töten; seine Schutzkraft verliert dadurch an Werth (Voges).

Wurde Tauben ein Gemisch von Immunserum und Rotlaufkultur unter die Haut gebracht, so fanden sich nach 18 Stunden im Blute keine Stäbchen mehr, während letztere im Blute der Kontrolltauben nie fehlten (Voges).

Den Schutzwert des Immunserums bestimmte Voges an Mäusen derart, dass er ihnen unter die Rückenhaut ein Gemisch von 0,1 ccm 24stündiger Kultur (= ca. 100fache tödliche Gabe) mit der gewünschten Serumdosis spritzte; dieses Gemisch wurde mit physiologischer Kochsalzlösung stets auf 0,5 ccm ergänzt. Auf diese Weise erprobt, erwies sich von einem Kaninchenserum 0,1, von einem Schafserum 0,03 ccm genügend zur Lebensrettung einer Maus; vom allerstärksten Serum genügte hierzu $^1/_2$ Milligramm.

Sowohl bei der Lorenzschen, wie bei der soeben beschriebenen Vogesschen Wertbestimmung des Immunserums ergeben sich ganz bedeutende Unregelmäßigkeiten, die das Urteil über den Schutzwert sehr erschweren. Nach Marx[10] liegt die Ursache dieses Uebelstandes darin, dass das Immunserum zu wenig, oder, falls es bereits älter ist, gar keine Komplemente besitzt, und dass der Organismus der Maus das zur Aktivierung nötige Komplement nur in geringen Mengen enthält und sehr langsam abgiebt; infolgedessen können die mit dem Immunserum eingespritzten Bazillen sich im Körper der Maus noch eine Zeit lang vermehren. Marx änderte daher die Methode, indem er zuerst das Serum unter die Haut, und 24 Stunden später die Bazillenkultur in die Bauchhöhle spritzte; in den 24 Stunden wird der Immunkörper des Serums genügend aktiviert, und die nachher in die Bauchhöhle eingespritzten Bazillen unterliegen sofort (ohne vorher sich vermehren zu können) seiner Wirkung. Mit dieser Methode soll sich auch nach Casper die Serumprüfung viel genauer durchführen lassen. 0,01 ccm einer 48-stündigen Bouillonkultur ist die angewandte Virusmenge; ein Serum, wovon 0,001 ccm diese Virusmenge paralysiert, wird konventionell als tausendfaches bezeichnet und 0,001 ccm als eine Einheit.

Leclainche bedient sich zur Wertbestimmung des Rotlaufserums des Taubenexperimentes; 0,5 ccm einer flüssigen Rotlaufkultur werden mit dem zu prüfenden Serum gemengt in den Brustmuskel eingespritzt. Soll ein Serum für praktische Zwecke genügen, so müssen höchstens 0,5 ccm die Taube vor dem Tode retten.

Das Rotlaufimmunserum besitzt aber, gleichwie Antitoxine, nicht nur immunisierende, sondern auch kurative Fähigkeiten. Die 16fache Schutzdose vermochte Mäuse noch 24 Stunden nach der Infektion zu heilen; nach 48 Stunden gelang dies auch mit großen Serumgaben nur noch ausnahmsweise. Ein mehrstündiges Erwärmen des Serums auf 60° C ändert dessen Schutzkraft nicht, selbst dann nicht, wenn in diesem Serum vorher Rotlaufbazillen gezüchtet wurden; ein bei Zimmertemperatur aufbewahrtes, mit 0,5% Karbol versetztes Serum erwies sich nach einem Jahre ungeschwächt (VOGES).

Zur Gewinnung des Rotlauf-Immunserums bedient man sich derzeit allgemein des Pferdes, da es leichter behandelt werden kann und sich zur massenhaften Serumgewinnung besser, als alle anderen Tiere, eignet. Nach wiederholten, ansteigenden, intravenösen Injektionen von Rotlaufkulturen, wobei man Gewicht und Gesundheit der Tiere zu erhalten trachtet, gewinnt das Serum der Pferde immunisierende Fähigkeit. So wie bei anderen Immunisierungen, zeigt die Erfahrung auch hier, trotz gleicher Behandlung verschiedener Pferde, sehr erhebliche Unterschiede in der spezifischen Wirkung des Serums; mancher Pferde Serum kann überhaupt nicht über einen ganz mittelmäßigen Titre gesteigert werden. Dementsprechend ist auch das Agglutinationsvermögen des Immunserums sehr verschieden; es kann sich noch weit über das Verhältnis 1 : 1000 hinaus sehr deutlich erkennen lassen (PREISZ).

In Deutschland haben sich die Verhältnisse bezüglich der Serumimpfung gegen Rotlauf insofern kompliziert, weil nicht nur LORENZ sein Verfahren wiederholt änderte, indem er erst mit Serum, dann mit Serum und (erst zweimal, später aber nur einmal) mit Kultur impfte, bald wieder aus dem Serum (durch Niederschlagen und Lösen in verdünntem Glycerin) ein Präparat herstellte, sondern auch andere Laboratorien ähnliche, zum Teil anders benannte Sera in den Verkehr brachten. So verwendete man Prenzlauer Serum (das eigentlich LORENZsche), ferner Landsberger (modifiziertes LORENZsches), und das Höchster »Susserin«. Alle diese Mittel sind nichts anderes, als Sera gegen Rotlauf immunisierter Tiere, deren Wirksamkeit und Brauchbarkeit in der Praxis wohl sehr verschieden gewesen sind, je nach Gehalt an Gegenkörpern (Immunkörpern) und nach Reinheit des Serums.

Die Verschiedenheit der angewandten Sera, nicht minder aber die gleichfalls sehr verschiedene Virulenz der Rotlaufkulturen, die mit, oder nach dem Serum geimpft wurden, sowie auch noch andere Umstände, namentlich bei den kurativen Impfungen das verschiedene Stadium der Erkrankungsfälle: machen es begreiflich, dass die in Deutschland gewonnenen Erfahrungen über den Wert des Rotlaufserums oft nicht übereinstimmen, ja einander sogar widersprechen.

Zur Orientierung mögen hier einige statistische Angaben über Impferfolge mit Serum aus der deutschen Litteratur angeführt werden.

In Posen wurden im Jahre 1899 14320 Schweine nach LORENZ geimpft, davon gingen 23 Stück (= 0,16%) an Impfrotlauf ein; daselbst wurden auch mit Landsberger Serum (und Kultur) noch 816 Schweine geimpft, darunter fielen infolge der Impfung 4, und erkrankten 3 Stück.

JOST[11] impfte 600 Tiere nach LORENZ, ohne dass sich der Rotlauf bis zum nächsten Jahre gezeigt hätte. PFLANZ[12] behandelte 900 Schweine mit Susserin, die Kulturimpfung erfolgte teils zu gleicher Zeit, teils 8—13 Tage später; in ersterem Falle trat mehrfach Rotlauf ein, ein

Tier fiel, bei 1—2 % entwickelte sich hingegen chronische Gelenkentzündung. SIEDAMGROTZKY[13] berichtet über 753, im Jahre 1899 in Sachsen unternommene Impfungen; das Ergebnis war befriedigend, indem weder vor, noch nach der Impfung Verluste bezeichnet wurden mit Ausnahme eines Kreises, wo von 326 Schweinen nach Verabreichung des Serums 4, nach Einspritzung der Kultur aber 40 Schweine erkrankten und zum Teil geschlachtet werden mussten. FOTH[14] referiert über 4357, im Jahre 1900 gemachte Impfungen (eine Serum- und zwei Kulturimpfungen), die günstig verliefen; später jedoch erfolgten in 6 geimpften Beständen Erkrankungen, so dass in dem einen zwei Monate später von 31 Impflingen 11 fielen, und in anderen Beständen zum Teil auch schon nach zwei Monaten von 115 — 13, von 52 aber 15 Stücke starben.

JOEST & HELFERS[15] geben eine aus 683 Fragebogen gesammelte Statistik über 217376 Impfungen, die in den Jahren 1897—99 nach LORENZ gemacht wurden; laut derselben verursachte die Impfung in 0,042 % der Fälle Rotlauf, und trotz der Impfung fiel später 0,058 % der Geimpften an Rotlauf.

In betreff der Heilwirkung des Rotlaufserums bei erkrankten Schweinen mögen hier folgende Angaben stehen.

MARKS[16] berichtet über 17 rotlaufkranke Schweine, wovon nach Einspritzung des Serums 8 Stück starben.

JOST behauptet, er habe das Serum als Heilmittel erfolglos angewandt. PFLANZ machte an 200 Schweinen Notimpfungen und sah bei 50 % Heilung eintreten. In seiner aus Sachsen gesammelten Statistik berichtet SIEDAMGROTZKY über 24 durch Serum geheilte Fälle; dagegen erklärt FOTH den Heilwert des Serums für fraglich. Nach MOHRDORF[17] thut das Serum in bereits infizierten Herden der Seuchenverbreitung sofort Einhalt, und erhöhte Dosen retten zumeist einen Teil (62 %) der Erkrankten. Nach HÖHNE[1] gelingt es, die Tiere im ersten Stadium der Krankheit mit Serum zu heilen.

Aus den oben angeführten Gründen dürften die in Frankreich gesammelten Erfahrungen maßgebender sein, da sie mit Serum aus einer Quelle, nämlich mit dem von LECLAINCHE bereiteten, gewonnen wurden.

NOCARD[19] meldet der Académie de médicine zu Paris über 3252 Not-, und 4324 Schutzimpfungen (Séro-vaccination), die in Frankreich im Jahre 1900 vorgenommen wurden; bis zum 20. Dezember wurden im Jahre 1901 8483 Schweine kurativ behandelt, 21889 aber serovacciniert. Die Erfolge sollen stets gleich günstig gewesen sein, denn sogar im vorgeschrittenen Stadium der Krankheit konnten die Tiere noch gerettet werden; die Heilkraft dieses Serums ist jener des Diphtherieserums ähnlich, wenn nicht noch ausgesprochener, und soll auf gesteigerter phagocytärer Wirkung beruhen.

Die Verwendung des Rotlaufserums kann, je nach dem Zwecke der Behandlung, eine dreifache sein: 1. man gibt Serum, um bereits erkrankte Schweine zu heilen (Notimpfung, kurative Impfung); 2. man impft nach Ausbruch der Seuche die noch gesunden Tiere, um ihnen eine sofortige Immunität zu verleihen und sie vor Infektion zu schützen (Schnellimmunisierung); 3. man impft gesunden Schweinen Serum ein, um während der hierdurch geschaffenen, aber sehr vergänglichen passiven Immunität sie mit Virus aktiv immun zu machen; in Frankreich nennt man dieses Verfahren treffend eine Serovaccination.

gefunden. Angaben über Fälle, in denen geimpfte Rinder schon nach 3 Wochen erkrankt sein sollen, stellen vereinzelte Ausnahmen dar und sind offenbar mit der Verwendung mangelhafter, übelriechender, zersetzter oder blutiger Gallensorten zu erklären. Es ist im übrigen, wie KOLLE hervorhebt, in einem Lande, das die Gallenimpfung obligatorisch durchführt, die Dauer der Immunität von relativ geringfügiger Bedeutung, da der Infektionsstoff außerhalb des Tierkörpers offenbar nur kurze Zeit lebensfähig und virulent erhalten bleibt und daher mit dem Aufhören der Krankheitsfälle sehr bald zu Grunde geht. Ein lehrreiches Beispiel dieser Art bieten die Erfahrungen im Basutolande, wo man bei dem Ausbruch der Rinderpest sich veranlasst sah, die KOCHsche Gallenimpfung zur Anwendung zu bringen und im ganzen Gebiete obligatorisch zu machen. Es gelang, hierdurch die Seuche sicher und dauernd auszurotten, da die Immunität von mehreren Monaten eben ausreichte, die Tiere im Lande selbst zu schützen und damit den Infektionsstoff zu beseitigen, während anderseits bei der isolierten und den Verkehr mit der Außenwelt sehr erschwerenden Lage dieses südafrikanischen Gebirgslandes die Möglichkeit einer Neueinschleppung von außen her kaum in Betracht kam.

Anders liegen freilich die Verhältnisse, wenn die Gallenimpfung nicht allgemein und obligatorisch zur Anwendung gelangt, und somit die ungeimpften, der Krankheit ohne weiteres zugänglichen Tiere eine dauernde Gefahr für die geimpften Bestände darstellen. So erklärt es sich wohl, dass z. B. in Deutsch-Südwestafrika die Dauer des durch die Gallenmethode bewirkten Impfschutzes sich zunächst als nicht völlig genügend herausstellte.

b) **Gallenmethode mit Blutnachimpfung (Kohlstock).** Um der Gallenimmunität einen beständigeren Charakter zu verleihen, versuchte man anfänglich wiederholte Galleeinspritzungen zur Anwendung zu bringen (THEILER), dann aber namentlich ein Verfahren einzuschlagen, das zuerst durch KOHLSTOCK in Deutsch-Südwestafrika, später in ähnlicher Weise durch KRAUSE, Distriktsarzt in Bloemfontein, scheinbar mit Erfolg geübt worden war und darin bestand, dass man den Tieren etwa 10—30 Tage nach der Impfung virulentes Rinderpestblut injizierte. Durch diese Blutnachimpfung sollte die einmal erworbene Immunität eine weitere Steigerung und größere Dauerhaftigkeit erhalten. Obwohl die Resultate, über welche KOHLSTOCK zunächst berichtete, in der That sehr zu Gunsten der von ihm dringend empfohlenen Modifikation der Gallenmethode sprachen und die Leistungen der einfachen Gallenimpfung zu übertreffen schienen, machte man in anderen Landesteilen weit weniger günstige Erfahrungen. KOLLE & TURNER konnten aber vor allen Dingen den experimentellen Nachweis erbringen, dass die Voraussetzung des ganzen Verfahrens, wonach die Blutinjektion stets eine Immunitätssteigerung erzeugen solle, in Wirklichkeit eine unzutreffende sei. Die Injektion geringer Mengen virulenten Rinderpestblutes vermag nämlich die später noch näher zu besprechenden spezifischen Blutveränderungen, wie sie im Körper rinderpestimmuner Individuen zur Entwicklung gelangen, in keiner Weise weiter zu steigern. Hieraus darf wohl mit Recht geschlossen werden, dass die Blutnachimpfung die einmal verliehene Gallenimmunität kaum in nennenswerter Weise zu verstärken imstande ist.

Alles in allem hat die eben erörterte Form der Schutzimpfung sich weder im Experiment, noch in der Praxis der einfachen KOCHschen

die Durchführung der PASTEURschen Vaccination empfohlen, und zwar 10 Tage nach der Serumbehandlung. Ursprünglich empfahl LECLAINCHE die Serovaccination mit Rotlaufkultur und zwar zur ersten Impfung 0,5 ccm Kultur mit 5—10 ccm Serum unmittelbar vor dem Gebrauche (in der Spritze) vermengt, zur zweiten Impfung aber 0,5 ccm Kultur. Der Infektion verdächtige, oder bereits infizierte Schweine, dürfen natürlich gleichzeitig mit dem Serum keine Kultur erhalten (da sie ja möglicherweise Bazillen bereits beherbergen), sondern erst 8—10 Tage nach der Seruminjektion.

Die Dauer der rein passiven Serumimmunität bei Schweinen ist noch ungenügend bekannt; LECLAINCHE giebt an, dass mit Serum behandelte Schweine nach 10—15 Tagen wieder empfänglich werden. Auch die Berichte über die im Jahre 1900 in Baden[20] mit Susserin vorgenommenen Impfungen melden, dass unter den nur mit Serum behandelten Schweinen nach 3 Wochen bereits Rotlauferkrankungen auftraten. Allerdings ist die Immunitätsdauer von der Menge und Schutzkraft des Serums nicht unabhängig.

Litteratur.

[1] LECLAINCHE, Récueil de méd. vétérin., 1900. — [2] AUFRECHT, Pharmaz. Zeit., 1896. — [3] DEUPSER, Centralbl. f. Bakt., Bd. 20. — [4] JOHNE, Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. 22. — [5] VOGES, Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 22. — [6] EMMERICH & DI MATTEI, Fortschr. d. M., 1887. — [7] Dies., ebd., 1888. — [8] EMMERICH & MASTBAUM, Arch. f. Hyg., Bd. 12. — [9] LORENZ, Centralbl. f. Bakt., Bd. 13. — [10] MARX, Deutsche t. Woch., 1901. — [11] JOST, Berl. tierärztl. Woch., 1899. — [12] PFLANZ, ebd., 1899. — [13] SIEDAMGROTZKY, Sächs. Veterinärber., 1900. — [14] FOTH, Berl. tierärztl. Woch., 1900. — [15] JOEST & HELFERS, ebd., 1900. — [16] MARKS, ebd., 1899. — [17] MEHRDORF, Arch. f. Tierheilk., 1900. — [18] HÖHNE, Berl. tierärztl. Woch., 1900. — [19] NOCARD, Révue vétér., 1902. — [20] Berl. t. Woch., 1901.

XXXVII.

Immunität bei Rinderpest.

Von

Prof. Dr. G. Sobernheim.

in Halle a. S.

Historisches. Die Rinderpest ist wahrscheinlich schon seit den ältesten Zeiten in Europa und Zentralasien bekannt. Mit völliger Sicherheit lässt sich dies freilich nicht feststellen, da es fraglich erscheint, ob es sich bei den in Rede stehenden Mitteilungen über verheerende Rinderepidemieen thatsächlich um dieselbe Seuche gehandelt hat, welche auch jetzt noch in Europa, Asien und Afrika in recht ausgedehntem Maße vorkommt. Genauere Beobachtungen stammen erst aus dem 18. Jahrhundert. Die Rinderpest, auch mit den verschiedensten anderen Namen, wie Viehpest, Hornviehseuche, Rindviehstaupe, Großgalle u. s. w. bezeichnet, nahm damals von Osten her ihren Weg über ganz Europa und befiel in wiederholten größeren Seuchenzügen fast sämtliche Länder. Von der Mitte des 18. Jahrhunderts bis zum Anfang des 19. war die Rinderpest gewissermaßen in ganz Europa endemisch. Vor allem hatte Russland unter der Seuche erheblich zu leiden, die von dort immer wieder nach Deutschland, Oesterreich u. s. w. neu eingeschleppt wurde und namentlich noch in den 70er Jahren in Frankreich und Deutschland zu ausgebreiteten Epidemieen führte. Seitdem ist die Rinderpest hier in der Abnahme begriffen und wesentlich noch auf gewisse Ländergebiete des östlichen Europas, nämlich die Türkei, die Balkanstaaten und das Steppengebiet Südrusslands beschränkt, während sie gerade in außereuropäischen Ländern desto weitere Fortschritte gemacht hat. Kleinasien, Aegypten, Indien (Nordindien) repräsentieren heutzutage ein wichtiges Verbreitungsgebiet der Rinderpest.

In Südafrika, wo im Jahre 1896 plötzlich ein überaus heftiger und ausgedehnter Ausbruch der Seuche erfolgte, ist inzwischen, wesentlich unter dem Einfluss der dort sehr energisch zur Durchführung gebrachten prophylaktischen Maßnahmen, ein Stillstand eingetreten. Gerade die südafrikanische Rinderpest ist es, welche unsere Kenntnisse von dem Wesen der Krankheit sehr erheblich gefördert und vor allen Dingen wertvolle und grundlegende Untersuchungen über praktisch-brauchbare Immunisierungsmethoden zur Folge gehabt hat. Zwar sind die Bemühungen, die Rinderpest auf dem Wege der Schutzimpfung zu bekämpfen, schon recht alten Datums und lassen sich bis auf mehr als 100 Jahre zurückverfolgen. Bei allen derartigen Impfungen handelte es sich indessen zunächst nur um gröbere, ungenügend begründete Versuche, die sich im allgemeinen wenig bewährten und meist binnen kurzem als praktisch ungeeignet und unzuverlässig wieder verlassen wurden. Das einzig brauchbare, freilich

Spülflüssigkeit bewährt haben, welche so gewonnen wird, dass man infizierten Tieren auf der Höhe der Krankheit ca. 6 Liter einer Salz-Peptonlösung intraperitoneal einspritzt und diese Flüssigkeit nach etwa 3 Stunden aus der Bauchhöhle des getöteten Tieres wieder entnimmt. DUDUKALOW empfiehlt eine ähnliche Methode und behandelt die Tiere nach erstmaliger Injektion von Serum und Pestblut mit täglichen Injektionen größerer Blutmengen.

Die Schutzwirkung des hochwertigen Rinderpestserums charakterisiert sich als eine sehr nachhaltige. KOLLE & TURNER fanden, dass geringe Mengen von 10—20 ccm ausreichen, um Tieren für mehrere Wochen Schutz zu verleihen, und dass sich durch die Injektion von 100—200 ccm, sogar eine Immunität von vielen Monaten erreichen lässt. Diese Thatsache bietet sicherlich ein nicht geringes theoretisches Interesse und liefert den Beweis, dass bei Verwendung von Isoimmunkörpern, d. h. eines der gleichen Tierart entstammenden Immunserums, auch die passive Immunität ihres transitorischen Charakters entkleidet werden kann und unter Umständen hinsichtlich ihrer Dauer der aktiven Immunität kaum nachsteht.

Wenn trotzdem die Serumimmunisierung unter praktischen Verhältnissen zu allgemeiner Anerkennung und Anwendung nicht gelangte, so lag dies einfach daran, dass die zur Impfung erforderlichen enormen Serummengen von 150—200 ccm das Verfahren zu einem außerordentlich umständlichen und kostspieligen gestalteten. Immerhin hat man unter kleineren Verhältnissen von der Anwendung des reinen Serums in Südafrika sowohl (KOLLE), wie namentlich auch in der Türkei (NICOLLE & ADIL-BEY, RÉFIK-BEY) und China (ANDERSON) gute Erfolge gesehen. Neuerdings sind in Aegypten von PINCHING-PASCHA, BITTER und DREYER Versuche der Immunisierung mit Serum allein in größerem Umfange angestellt worden, in denjenigen Bezirken, in denen mit Blutkrankheiten infizierte Rinder vorhanden waren.

Die Heilwirkung des Rinderpestserums hat sich in der Praxis vielfach in eklatantester Weise bewährt. Auf einer Reihe von Farmen gelang es KOLLE & TURNER, die stark von der Seuche heimgesuchten Bestände je nach der besonderen Lage der Verhältnisse entweder vollkommen ohne Verluste oder mit einer relativ geringen Mortalität von höchstens 13—15 % zu retten. Ueberall stellte es sich dabei als vorteilhaft heraus, die erforderliche Serummenge auf einmal (40 bis 50 ccm), nicht aber in kleineren verzettelten Dosen, sowie möglichst frühzeitig zu injizieren. Die Beobachtungen NENCKIS und seiner Mitarbeiter haben diese Angaben späterhin vollkommen bestätigt, und auch NICOLLE & ADIL-BEY, welche gleichfalls einer recht frühzeitigen Einspritzung in Form einer einmaligen starken Dosis das Wort reden, rühmen auf Grund reicher Erfahrung die Heilkraft des hochwertigen Rinderpestserums.

Die spezifische Wirkung des Serums ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf antiparasitäre Eigenschaften zurückzuführen, also auf die Fähigkeit, den belebten, aber uns freilich noch unbekannten Krankheitserreger selbst anzugreifen und unschädlich zu machen. Von antitoxischen, gegen ein von dem spezifischen Erreger etwa produziertes Krankheitsgift sich richtenden Wirkungen kann dagegen um so weniger die Rede sein, als die Existenz eines löslichen spezifischen Rinderpestgiftes bisher durchaus problematischer Natur und völlig unbewiesen ist. Die Rinderpest stellt somit ein sehr bemerkenswertes Beispiel dar, dass auch

Solitärfollikel sind stark gerötet und geschwollen; am Herzen sind mitunter Petechien und ein geringer perikarditischer Erguss zu finden; auch in den Hirnhöhlen besteht zuweilen geringer Hydrops. An den übrigen Organen sind makroskopisch und mikroskopisch keine Veränderungen nachweisbar. Nur die Leber zeigt zuweilen Hyperämie. Im Blute sind weder Veränderungen an den Blutkörperchen noch irgendwelche Gebilde, die als Erreger gedeutet werden könnten, zu finden.

Als bemerkenswert sei hervorgehoben, dass die südafrikanische Rinderpest nach den Beobachtungen von R. Koch, Theiler u. a. von dem Bilde der europäischen Seuche eine gewisse Abweichung insofern offenbarte, als die entzündlichen Prozesse an Mund und Rachenschleimhaut der Tiere sehr in den Hintergrund traten, während die pathologischen Veränderungen des Darmes meist schon frühzeitig und in sehr ausgedehntem Maße zur Entwicklung gelangten.

Contagium der Rinderpest. Der Erreger der Rinderpest ist uns bisher völlig unbekannt. Dass die verschiedenartigen Mikroorganismen aus der Klasse der Bakterien und Protozoën, die man hier gefunden haben will, wohl kaum in ätiologischen Zusammenhang mit der Krankheit gebracht werden können, ist bereits an anderer Stelle hervorgehoben worden (vergl. Bd. III, S. 908). Nur so viel ist bekannt und experimentell sichergestellt, dass das Contagium der Rinderpest in den Ausscheidungen der kranken Tiere, im Nasenschleim, Darminhalt u. s. w. enthalten zu sein pflegt, vor allen Dingen aber sich regelmäßig im Blute lokalisiert. So konnte Koch den Nachweis liefern, dass die subkutane Impfung mit dem Blute rinderpestkranker oder an Rinderpest gefallener Tiere einen sicher wirkenden Infektionsmodus darstellt, der bei empfänglichen Individuen ausnahmslos die typischen Erscheinungen der Krankheit hervorzurufen vermag und so gut wie regelmäßig zum Tode führt. Durch Einreiben oder Einimpfen von Nasenschleim, wässrigem Sekrete der Augenbindehaut, Ausscheidungen des Darmkanals u. s. w. in die Nasenlöcher oder in das Unterhautzellgewebe lässt sich die Infektion auf gesunde Tiere weniger leicht übertragen. Schon minimale Mengen von Rinderpestblut erweisen sich als hochgradig infektiös, derart, dass man z. B. nach den übereinstimmenden Angaben von Koch, Kolle & Turner, Nicolle u. a. mit der geringen Dosis von $^1/_{500}$ ccm Tiere ebenso rasch und sicher zu töten vermag, wie mit größeren Blutmengen. Der Infektionsstoff scheint freilich von geringer Widerstandsfähigkeit zu sein, da nur frisches Rinderpestblut über Virulenz verfügt, bei einfacher Aufbewahrung bei Zimmer- und Eistemperatur aber schon sehr bald unwirksam wird. Die Angaben über die Dauer der Haltbarkeit schwanken zwischen 3—32 Tagen (Semmer, Nicolle). Wird das Blut bei 36—40° gehalten, so verliert es schon nach 2 Tagen seine Wirksamkeit (Theiler). Getrocknetes Rinderpestblut hat nach 4 Tagen seine Infektiosität vollständig eingebüßt (R. Koch). Auch Chemikalien, wie Glycerin, Karbolsäure u. a. üben selbst in geringer Konzentration einen zerstörenden Einfluss auf das Contagium des Blutes aus (Koch, Theiler, Semmer).

A. Natürliche Immunität.

Die Rinderpest ist eine Infektionskrankheit, welche ausschließlich Tiere bezw. bestimmte Tierarten befällt, während der Mensch gegenüber dem Rinderpestvirus refraktär zu sein scheint. Eine Uebertragung der Krankheit auf den Menschen ist noch niemals beobachtet worden. Personen, welche das Fleisch der an Rinderpest gefallenen Tiere in

ungekochtem Zustande gegessen haben, sind ohne Krankheitserscheinungen geblieben.

Unter den Tierarten, welche eine natürliche Immunität gegen Rinderpest besitzen, sind zu nennen: Vögel (Tauben, Hühner, Adler, Flamingos u. s. w.), ferner Hunde, Katzen, Esel, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, Mäuse u. a. Die Verimpfung von Rinderpestblut oder die Verfütterung von infektiösem Material vermag bei den genannten Tieren keinerlei Krankheitserscheinungen hervorzurufen (Koch, Nicolle & Adil-Bey, Tokishige, Tartakowsky).

Schafe und Ziegen sind zwar für das Rinderpestcontagium nicht völlig unempfänglich, verfügen aber doch über einen ziemlich erheblichen Grad natürlicher Widerstandsfähigkeit. Rassenunterschiede scheinen bei diesen Tieren von Bedeutung zu sein, da man in einigen Ländern bei Ausbruch der Seuche unter den Rindern auch eine Uebertragung auf Schafe und Ziegen beobachtet haben will, während andererseits bei der südafrikanischen Rinderpest die genannten Tierarten anscheinend völlig verschont blieben. Auf die experimentelle Infektion reagieren Schafe und Ziegen meistens mit typischer Temperatursteigerung vom 2. oder 3. Tage an und, wenn es bei ihnen für gewöhnlich auch nicht zu schweren Allgemeinerscheinungen oder gar tödlichem Ausgange kommt, so kann es nach den Untersuchungen von Koch, Theiler & Pitchford, Kolle & Turner, Woronzew u. a. keinem Zweifel unterliegen, dass sich bei den Tieren eine spezifische Erkrankung entwickelt. Man ist nämlich imstande, mit dem Blute der infizierten Individuen die Krankheit auf andere Tiere erfolgreich zu übertragen und in jedem Falle bei Rindern eine tödliche Infektion zu erzeugen. In diesem Zusammenhange sei auf die bereits von Koch betonte und neuerdings durch Rogers auf Grund der Beobachtungen in Indien bestätigte Möglichkeit hingewiesen, dass Schafe unter Umständen als Zwischenträger des Rinderpestcontagiums dienen und die Krankheit von verseuchten Plätzen auf gesunde Rinderherden übertragen können.

Auch Schweine. Kamele, Antilopen und Büffel sind für Rinderpest nicht voll empfänglich, können immerhin aber, wie genauere Beobachtungen der letzten Zeit deutlich erwiesen haben, der Spontanerkrankung sowohl wie der experimentellen Infektion zum Opfer fallen. Für Schweine ist dies neuerdings durch Carré & Fraimbault bei dem Auftreten der Rinderpest in Tonkin und Anam bestätigt worden. Dass Kamele für Impfrinderpest bis zu einem gewissen Grade empfänglich sind, kann nach den Feststellungen Tartakowskys keinem Zweifel unterliegen. Die Tiere pflegen der Infektion gewöhnlich zwar unter leichteren Krankheitserscheinungen und geringer Temperatursteigerung zu widerstehen, aber doch zuweilen auch zum Opfer zu fallen, eine Thatsache, die gegenüber den Angaben Réfik-Beys, wonach bei verschiedenen Epidemieen Kamele niemals erkrankten, besonders hervorgehoben zu werden verdient. Aus dem Umstande, dass zu Zeiten von Rinderpestepidemieen nicht selten ein großes Sterben unter den Antilopen, namentlich einigen der größeren Antilopenarten, beobachtet werden kann, darf wohl ohne Frage auf eine gewisse Empfänglichkeit dieser Tiere für Rinderpest geschlossen werden. Büffel, welche nach den Erfahrungen Nenckis und seiner Mitarbeiter im Versuch sich dem Contagium der Rinderpest gegenüber entschieden weniger empfindlich zeigen als Rinder, scheinen trotzdem unter natürlichen Verhältnissen, z. B. in den kaukasischen Gebieten, häufig in großer Zahl von tödlicher

Rinderpest befallen zu werden. So fand auch MENSE bei mehreren Dörfern am Kassai und Kuango mächtige Stöße von Büffelschädeln; nach Aussage der Eingeborenen sollten die Tiere vor längerer Zeit einem bösen Zauber zum Opfer gefallen sein. MENSE ist der Ansicht, dass offenbar in früheren Zeiten die Rinderpest ihren Todeszug durch das Kongogebiet gehalten hat, da jetzt noch die Büffel in manchen Gegenden sehr selten seien, Rindvieh aber gänzlich fehle.

Als einzig vollempfängliche Tierart können lediglich Rinder angesehen werden. Freilich treten auch hier Rassenunterschiede in sehr auffälliger Weise zutage. So verfügt nach NICOLLE & ADIL-BEY die reine Rasse der grauen Steppenrinder über einen höheren Grad natürlicher Widerstandsfähigkeit, und auch ROGERS hat neuerdings in Indien beobachtet, dass zwischen den Steppenrindern, den Niederungsrindern und den Gebirgsrindern sehr erhebliche Differenzen nach der angedeuteten Richtung hin nachweisbar sind. Während die Niederungsrinder eine gewisse natürliche Widerstandsfähigkeit besitzen und sehr viel leichter durch die verschiedenen Immunisierungsmethoden geschützt werden können, sind die Gebirgsrinder durch eine so außerordentliche Empfänglichkeit ausgezeichnet, dass viele der später noch zu besprechenden und in anderen Ländern als äußerst wirksam befundenen Schutzimpfungsmethoden bei ihnen nur mäßigen Erfolg haben. LINGARD hat neuerdings die Angaben ROGERS bestätigt. Man wird diese Verhältnisse freilich, wie auch ROGERS und KOLLE betonen, mit einer gewissen Vorsicht zu beurteilen haben. Da gerade in den indischen Niederungsgebieten die Rinderpest weit verbreitet und endemisch herrscht, so könnte die höhere Widerstandsfähigkeit der dortigen Rinderherden sehr wohl infolge der andauernden Durchseuchung und beständigen Neuinfektionen sich allmählich im Laufe der Jahre entwickelt haben, in Wirklichkeit also eine Form erworbener Immunität, nicht aber angeborener Rassenimmunität darstellen. In den Gebirgsgegenden ist die Rinderpest seltener und lässt daher eine derartige Immunisierung auf natürlichem Wege schwerer zustande kommen. Andererseits ist im Sudan von KOLLE, neuerdings in Aegypten von PINCHING, BITTER die geringe Empfänglichkeit aller vorhandenen Rinder thatsächlich nachgewiesen worden. Ob dabei eine Vererbung erworbener Immunität eine Rolle spielt, erscheint nicht so wahrscheinlich, als die Vererbung natürlicher Immunität. In Südafrika wurden Unterschiede in der Empfänglichkeit der Rinder nicht gefunden. Es handelte sich dort um eine gleichmäßig hoch empfängliche Rasse.

B. Erworbene Immunität (Schutzimpfungsmethoden).

1. Aktive Immunisierung.

Dass Rinder, welche eine Spontanerkrankung überstehen, damit eine sehr ausgesprochene, meist lebenslängliche Immunität gegen Rinderpest erwerben, ist eine weit bekannte Erfahrung. In den südafrikanischen Gebieten werden derartige Tiere von der Bevölkerung als »gesalzen« bezeichnet.

Die Bemühungen, einen solchen Zustand auch auf künstlichem W herbeizuführen, lassen sich, wie bereits an früherer Stelle erwähnt, r lange Zeit zurückverfolgen. Naturgemäß versuchte man nament durch geeignete Abschwächung des Infektionsstoffes in den B

eines Vaccins zu gelangen, und in der That wollen einige Forscher auf diesem Wege positive Ergebnisse erzielt haben (SEMMER, TOKISHIGE, NENCKI). Durch Anwendung höherer (50—60°) und sehr niedriger (— 25°) Temperaturen, durch Einwirkung des Lichtes, der Luft, schwacher Antiseptica u. s. w. sollten aus virulentem Rinderpestblute brauchbare Impfstoffe dargestellt worden sein. Alle diese Mitteilungen fordern indessen den lebhaftesten Zweifel heraus, ob bei den angeblich geglückten Schutzimpfungen mit abgeschwächtem Rinderpestcontagium auch wirklich eine »Abschwächung« des Virus im eigentlichen Sinne erreicht worden war, und ob ferner die höhere Widerstandsfähigkeit der Tiere lediglich die Deutung einer durch die Vorbehandlung bewirkten echten »aktiven Immunität« zuließ. Dieser Zweifel erscheint um so mehr berechtigt, als die Beobachtungen R. KOCHS mit jenen Angaben in entschiedenem Widerspruch stehen. Die überaus große Empfindlichkeit des Rinderpestcontagiums ließ nämlich in seinen Versuchen auch bei vorsichtigstem und schonendstem Eingreifen eine einfache Verminderung der Virulenz gar nicht zustande kommen, sondern führte sehr rasch eine völlige Zerstörung herbei. Rinderpestblut, das verschiedenen chemischen und physikalischen Schädigungen ausgesetzt wurde, war schon nach kurzer Zeit für Rinder gänzlich unwirksam und hinterließ dementsprechend auch keine Spur von Immunität.

Der Versuch, das Rinderpestcontagium durch Verimpfung auf wenig empfängliche Tierarten in seiner Virulenz herabzusetzen, führte zu bemerkenswerten Ergebnissen. Schon vor längerer Zeit hatte man nach dem Vorschlage GERLACHS in Russland mit einem durch Abschwächung im Schaf- und Ziegenkörper erhaltenen Impfstoff Schutzimpfungsversuche angestellt, aber höchst ungünstige Resultate erhalten. KOCH, der sich mit dieser Frage in eingehender Weise beschäftigte und durch Tierpassagen bei Schafen und Ziegen über die hierbei eintretenden Virulenzveränderungen des Rinderpestcontagiums Aufschluss zu erlangen suchte, konnte feststellen, dass höchstens bei Ziegen, aber auch nur in unvollkommenem Maße, eine Abschwächung des Contagiums einzutreten scheint, während sich bei Schafen gerade umgekehrt eine deutliche Zunahme der Virulenz zeigt, derart, dass z. B. die mit dem Schafblut der 5. Generation geimpften Rinder unter besonders stürmischen Erscheinungen erkrankten und rascher eingingen, als nach Impfung mit gewöhnlichem Rinderpestblut. KOLLE & TURNER haben diese Angaben späterhin durch systematische Versuchsreihen und lange dauernde Passagen nach jeder Richtung bestätigt.

a) **Kochs Gallenmethode.** Bei seinen Untersuchungen über die Infektiosität der verschiedenen Gewebssäfte und Sekrete rinderpestkranker bezw. an Rinderpest gefallener Tiere fand KOCH, dass die Einspritzung von Galle von Rindern ohne weiteres vertragen wurde. Die Rinderpestgalle rief, wie zahlreiche Beobachtungen übereinstimmend lehrten, keinerlei nennenswerte Krankheitserscheinungen hervor und bewirkte lediglich eine harte, zuweilen schmerzende, etwa faustgroße Infiltration an der Impfstelle, die gewöhnlich im Laufe von wenigen Wochen verschwand. Bei Verwendung von nicht völlig frischer, im Zustande der Zersetzung befindlicher Rinderpestgalle entwickelte sich gelegentlich ein Abszess an der Impfstelle. Wurden derartige Tiere nun aber später mit hochvirulentem Rinderpestblut geimpft, so erwiesen sie sich als vollständig immun. Es war also hiermit der experimentelle Beweis erbracht, dass die Rinderpestgalle über stark immunisierende

Fähigkeiten verfügt. Die subkutane Impfung mit 10 ccm genügte in jedem Falle, um Rinder gegen eine sonst tödliche Infektion sicher zu schützen. Es ist von Interesse, dass unter den zahlreichen Mitteln und Methoden, welche von den Farmern zur Behandlung rinderpestkranker Tiere oder zu Schutzimpfungen grob empirisch gefunden waren, wie z. B. Einbringen von Knoblauch, Karbolsäure, Petroleum u. s. w. in die Wamme, auch die Einspritzung der Galle von Rindern, welche der Seuche erlegen waren, gelegentlich zur Anwendung gelangte.

Die Immunität der mit Galle behandelten Tiere setzt nach Kochs weiteren Beobachtungen spätestens am 10. Tage ein und ist so dauerhaft, dass selbst nach 4 Wochen 10 ccm virulentes Rinderpestblut ohne irgend welche schädlichen Folgen eingespritzt werden können. Wie Koch sogleich vermutete, handelt es sich hierbei um eine Form aktiver Immunisierung. Die Galle enthält das Rinderpestcontagium nicht etwa in einem abgeschwächten Zustande, vielmehr nach den Feststellungen Kolles in voller Virulenz, daneben aber andere Stoffe, welche den Infektionserreger innerhalb des Tierkörpers an einer allgemeinen Verbreitung hindern und an der Impfstelle lokalisieren. Ueber die Art dieser antagonistischen Stoffe der Rinderpestgalle, welche wahrscheinlich nicht einfach der Klasse der bis jetzt bekannten spezifischen Antikörper zuzurechnen sind, lässt sich bisher etwas Genaueres nicht aussagen. Bemerkenswert ist, dass die Beimischung der Galle von gesunden Tieren zu virulentem Rinderpestblute nicht die gleiche Wirkung ausübt. Die von Koch, Kohlstock, Kolle & Turner nach dieser Richtung angestellten Versuche zeigten, dass unter dem Einflusse der normalen Galle entweder eine Zerstörung des Infektionsstoffes eintritt, oder aber das Contagium überhaupt kaum verändert wird und daher nach wie vor tödliche Rinderpest erzeugt.

Die Kochschen Angaben bezüglich der Gallenimmunisierung fanden allgemeine Bestätigung, vorausgesetzt, dass ein gutes Präparat für diesen Zweck benutzt wurde; am besten Gallensorten von Tieren, welche am 5.—6. Tage der Krankheit getötet oder eingegangen waren. Ob es zweckmäßig ist, keimfrei filtrierte Rinderpestgalle zu benutzen, wie von Rogers empfohlen wurde, weil man bei Anwendung dieser Vorsichtsmaßregel auch sonst unbrauchbare, zersetzte Gallensorten verwenden könne, darf nach anderweitigen Erfahrungen wohl bezweifelt werden. Kolle & Turner stellten fest, dass sich der Rinderpestinfektionsstoff nicht filtrieren lässt. Deshalb dürfte filtrierte Galle, da die Rinderpestgalle dem in ihr enthaltenen virulenten Infektionsstoffe ihre Wirksamkeit verdankt, für Immunisierung nicht zu empfehlen sein. Die ziemlich vereinzelt dastehenden und darum höchst auffälligen Mitteilungen Nenckis und seiner Mitarbeiter, dass sich durch Verimpfung von Rinderpestgalle bei Tieren nur eine sehr unvollkommene Immunität erzielen lasse, sind vermutlich mit der Verwendung minderwertigen Materiales zu erklären. Lingard und Rogers haben allerdings auch über negative Immunisierungsresultate mit Galle berichtet. Sie beziehen ihre Misserfolge auf Rassenunterschiede. Denn bei manchen Rassen hatten sie ausgezeichnete Resultate.

Die praktische Anwendung des Verfahrens ließ sofort erkennen, dass die durch Rinderpestgalle zu verleihende Immunität in gleicher Weise wie gegen die künstliche Laboratoriumsinfektion auch gegenüber der Spontanerkrankung wirksam ist. Nachdem man auf Kochs Vorschlag zunächst in Südafrika begonnen hatte, die Galleimmunisierung systematisch zur Anwendung zu bringen, waren schon

die ersten Erfolge geradezu überraschend, indem ein sehr erhebliches Absinken der Rinderpeststerblichkeit unter den geimpften Beständen zu konstatieren war. Weitere Erfahrungen haben durchaus in gleichem Sinne gesprochen und gezeigt, dass das in Südafrika an vielen Hunderttausenden von Rindern zur Anwendung gebrachte Verfahren in der That eine sehr wirksame Immunisierung zu leisten vermag. Wie THEILER berichtet, konnte auch im Jahre 1901, als die Rinderpest in Südafrika von neuem auftrat, mit Hilfe der Gallenmethode die Seuche erfolgreich bekämpft werden. Nur zwei Bedenken wurden anfänglich gegen die praktische Brauchbarkeit der Gallenmethode von mancher Seite geltend gemacht. Einmal nämlich sollte die Impfung an sich keinen so völlig gleichgiltigen und gefahrlosen Eingriff darstellen, als ursprünglich angenommen worden war, sondern direkt zur Verbreitung der Seuche führen, dann aber sollte auch der durch die Rinderpestgalle zu erzielende Impfschutz nur von sehr kurzer Dauer sein.

Was zunächst die Impfverluste anlangt, zu denen die Galleimpfung scheinbar geführt hatte, so fanden dieselben bei genauerer Nachprüfung durch KOLLE & TURNER eine ganz andere Erklärung. Es ergab sich nämlich, dass diese ungünstigen Berichte größtenteils aus stark infizierten Distrikten stammten. In solchen Fällen hatten sich zweifellos unter dem Viehbestande regelmäßig zahlreiche Tiere befunden, welche im Augenblick der Impfung bereits von der Krankheit ergriffen waren, ohne sich vielleicht zunächst durch auffälligere Symptome zu verraten. Solche Tiere wurden thatsächlich also während des Inkubationsstadiums der Krankheit und nicht in normalem Zustande geimpft. Nun besitzt aber die Rinderpestgalle absolut keine heilenden, sondern in ihrer Eigenschaft als aktiv immunisierendes Mittel lediglich prophylaktisch wirksame Fähigkeiten, und es begreift sich daher ohne weiteres, dass unter den angedeuteten Verhältnissen eine Schädlichkeit der Impfung vorgetäuscht werden konnte. Es erkrankten und starben eben die Tiere in derartigen Gebieten trotz der Galleimpfungen, nicht etwa infolge dieses Eingriffes und diese letztere irrtümliche Annahme war wesentlich durch den Umstand veranlasst, dass die Rinder gewöhnlich schon sehr rasch, meist wenige Tage nach der Einspritzung, Zeichen typischer Rinderpest erkennen ließen. Zum Ueberfluss konnten KOLLE, TURNER und KOHLSTOCK durch Impfung von mehreren Hunderten von Rindern die KOCHschen Angaben bezüglich der Unschädlichkeit der Galle erneut über jeden Zweifel sicherstellen. Selbst die Beimischung von virulentem Rinderpestblut zur Rinderpestgalle ist, wie zuerst durch KOCH gezeigt, späterhin auch von anderer Seite mehrfach bestätigt wurde, unbedenklich, indem eine solche Mischung nicht imstande ist, bei gesunden Tieren Rinderpest hervorzurufen. HUTCHEON hält allerdings eine schädliche Wirkung der Injektion von Rinderpestgalle auch neuerdings noch aufrecht, namentlich in infizierten Herden.

Bezüglich der Dauer des Impfschutzes kann auf Grund zuverlässiger Beobachtungen in den verschiedensten Landesteilen Südafrikas mit Sicherheit angenommen werden, dass die Galleimmunität sich auf mehrere Monate zu erstrecken pflegt und unter Umständen selbst 4 bis 6 Monate andauert. Neuere Beobachtungen zeigen, dass in vielen Fällen durch Gallenimpfungen sogar eine jahrelang anhaltende Immunität verliehen werden kann. Es spielen Rassenunterschiede der Rinder hier offenbar eine Rolle. Auch in Indien hat ROGERS die Dauer der Galleimmunität im allgemeinen für die gleiche Zeit (4—6 Monate) ausreichend

gefunden. Angaben über Fälle, in denen geimpfte Rinder schon nach 3 Wochen erkrankt sein sollen, stellen vereinzelte Ausnahmen dar und sind offenbar mit der Verwendung mangelhafter, übelriechender, zersetzter oder blutiger Gallensorten zu erklären. Es ist im übrigen, wie KOLLE hervorhebt, in einem Lande, das die Gallenimpfung obligatorisch durchführt, die Dauer der Immunität von relativ geringfügiger Bedeutung, da der Infektionsstoff außerhalb des Tierkörpers offenbar nur kurze Zeit lebensfähig und virulent erhalten bleibt und daher mit dem Aufhören der Krankheitsfälle sehr bald zu Grunde geht. Ein lehrreiches Beispiel dieser Art bieten die Erfahrungen im Basutolande, wo man bei dem Ausbruch der Rinderpest sich veranlasst sah, die KOCHsche Gallenimpfung zur Anwendung zu bringen und im ganzen Gebiete obligatorisch zu machen. Es gelang, hierdurch die Seuche sicher und dauernd auszurotten, da die Immunität von mehreren Monaten eben ausreichte, die Tiere im Lande selbst zu schützen und damit den Infektionsstoff zu beseitigen, während anderseits bei der isolierten und den Verkehr mit der Außenwelt sehr erschwerenden Lage dieses südafrikanischen Gebirgslandes die Möglichkeit einer Neueinschleppung von außen her kaum in Betracht kam.

Anders liegen freilich die Verhältnisse, wenn die Gallenimpfung nicht allgemein und obligatorisch zur Anwendung gelangt, und somit die ungeimpften, der Krankheit ohne weiteres zugänglichen Tiere eine dauernde Gefahr für die geimpften Bestände darstellen. So erklärt es sich wohl, dass z. B. in Deutsch-Südwestafrika die Dauer des durch die Gallenmethode bewirkten Impfschutzes sich zunächst als nicht völlig genügend herausstellte.

b) **Gallenmethode mit Blutnachimpfung (Kohlstock).** Um der Gallenimmunität einen beständigeren Charakter zu verleihen, versuchte man anfänglich wiederholte Galleeinspritzungen zur Anwendung zu bringen (THEILER), dann aber namentlich ein Verfahren einzuschlagen, das zuerst durch KOHLSTOCK in Deutsch-Südwestafrika, später in ähnlicher Weise durch KRAUSE, Distriktsarzt in Bloemfontein, scheinbar mit Erfolg geübt worden war und darin bestand, dass man den Tieren etwa 10—30 Tage nach der Impfung virulentes Rinderpestblut injizierte. Durch diese Blutnachimpfung sollte die einmal erworbene Immunität eine weitere Steigerung und größere Dauerhaftigkeit erhalten. Obwohl die Resultate, über welche KOHLSTOCK zunächst berichtete, in der That sehr zu Gunsten der von ihm dringend empfohlenen Modifikation der Gallenmethode sprachen und die Leistungen der einfachen Gallenimpfung zu übertreffen schienen, machte man in anderen Landesteilen weit weniger günstige Erfahrungen. KOLLE & TURNER konnten aber vor allen Dingen den experimentellen Nachweis erbringen, dass die Voraussetzung des ganzen Verfahrens, wonach die Blutinjektion stets eine Immunitätssteigerung erzeugen solle, in Wirklichkeit eine unzutreffende sei. Die Injektion geringer Mengen virulenten Rinderpestblutes vermag nämlich die später noch näher zu besprechenden spezifischen Blutveränderungen, wie sie im Körper rinderpestimmuner Individuen zur Entwicklung gelangen, in keiner Weise weiter zu steigern. Hieraus darf wohl mit Recht geschlossen werden, dass die Blutnachimpfung die einmal verliehene Gallenimmunität kaum in nennenswerter Weise zu verstärken imstande ist.

Alles in allem hat die eben erörterte Form der Schutzimpfung sich weder im Experiment, noch in der Praxis der einfachen KOCHschen

Gallenmethode überlegen gezeigt und stellt, wenn sie auch an einigen Orten günstige Resultate gezeitigt hat, kaum eine wesentliche Verbesserung des Verfahrens dar.

c) **Impfung mit Glyceringalle (›Edingtons method‹).** Edington schlug vor, statt reiner Rinderpestgalle eine Mischung von Galle und Glycerin den Tieren einzuspritzen. Durch den Glycerinzusatz sollte nach seiner Ansicht die Galle in erster Linie ihrer schädlichen, Rinderpest in tödlicher Form hervorrufenden Eigenschaften beraubt werden. Mit dem Augenblick, wo die Voraussetzung, dass reine Rinderpestgalle bedenkliche Erscheinungen hervorrufen könne, als eine irrige erkannt war, musste der Zusatz von Glycerin zunächst schon als überflüssig erscheinen; er erwies sich aber auch, wie Kolle & Turner gezeigt haben, als direkt unzweckmäßig, da das Glycerin infolge seiner stark mikrobiciden Einwirkung auf das empfindliche Rinderpestcontagium die aktiv immunisierende Kraft der Galle ganz erheblich herabsetzt. Auch die später von Edington in Vorschlag gebrachte Blutnachimpfung besserte aus den eben erläuterten Gründen nichts an dem Verfahren. Auch Hutcheon giebt neuerdings an, dass die Glyceringalle in größeren Dosen nur eine kurze passive Immunität, wohl infolge der in ihr enthaltenen spezifischen Stoffe, verleiht und im allgemeinen wenig empfehlenswert ist. Zu dem gleichen Ergebnisse ist man dann an vielen anderen Orten gelangt, und Rogers stellt z. B. nach den in Indien gemachten Erfahrungen der Wirksamkeit der Glyceringalle ein höchst ungünstiges Zeugnis aus. Die weitere Behauptung Edingtons, dass seine Mischung eine Ersparnis an Impfstoff bedeute, hat sich bei eingehender Prüfung ebenfalls als unzutreffend herausgestellt. Es wäre diese Eigenschaft in der That von hoher praktischer Bedeutung gewesen, da das Kochsche Schutzimpfungsverfahren immerhin ein ziemlich kostspieliges ist. Benutzt man die Galle von Tieren, welche einer Spontanerkrankung erlegen sind, so ist freilich das erforderliche Material leicht an den Infektionsherden, wo die Seuche sich ausbreitet, und in ausreichender Menge zu beschaffen. Nach den in Südafrika gemachten Erfahrungen liefern indessen nicht alle an Rinderpest gestorbenen Tiere ein zur Verimpfung geeignetes Material, da die Galle oft durch Blutbeimischung oder Zersetzung unbrauchbar erscheint. Man ist daher vielfach darauf angewiesen, auf den Gallenstationen Tiere mit Rinderpestblut künstlich zu infizieren und, um sicher zu gehen, am 5.—6. Tage nach Beginn des Fiebers zu töten. Um eine genügende Menge von Impfstoff für die Immunisierung von 100 Tieren zu gewinnen, ist es aber nötig, im Durchschnitt 5 Tiere zu opfern. In einzelnen Ländern, wie z. B. in der Türkei, in Indien und auch im Sudan sind für den gleichen Zweck wegen der Kleinheit der dortigen Rinderrassen sogar 10 Tiere erforderlich. Es kommt hinzu, dass nach dem Berichte von Rogers in Indien oft auch religiöse Bedenken die Anwendung der Gallenmethode erheblich erschweren, und viele Stämme eine Tötung ihrer Tiere zum Zweck der Gallegewinnung nicht gestatten würden. Auf ähnliche Verhältnisse weist Kolle bei der Bevölkerung des südlichen Sudans hin. Größere Verbreitung hat die Glycerin-Gallen-Methode nicht gefunden.

2. Passive Immunisierung.

Dass das Blut von Rindern, welche einen Pestanfall überstanden haben, spezifisch immunisierende Eigenschaften erwirbt, ist durch Semmer,

NENCKI und seine Mitarbeiter, THEILER & PITCHFORD, TOKISHIGE-INIGAKUSHI u. a. festgestellt worden. Diese Beobachtungen entbehrten freilich zunächst jeder praktischen Bedeutung, denn abgesehen davon, dass man quantitative Verhältnisse nur ganz oberflächlich berücksichtigte, lauteten die Erfahrungen der genannten Forscher übereinstimmend dahin, dass sehr erhebliche Mengen von Rinderpestserum (50—100—200 ccm) erforderlich seien, um Tieren nur einigermaßen gegen die Impfung mit virulentem Blute Schutz zu verleihen. Dabei erwies sich ein solcher Schutz, wie THEILER & PITCHFORD bei ihren in größerem Maßstabe ausgeführten Versuchen in Transvaal feststellten, nur im Laboratorium, nicht aber gegenüber der Spontanerkrankung als wirksam. Auch KOCH gelangte zu ähnlichen Ergebnissen. Er bestätigte, dass das Blut der »gesalzenen« Rinder in größeren Mengen thatsächlich eine gewisse Schutzwirkung zu äußern vermag, und zwar gleichgiltig, ob das Serum vorher oder gleichzeitig, gemischt mit infektiösem Blute, dem Versuchstiere injiziert wird. Durch die weitere Feststellung aber, dass eine derartige Mischung von Immunserum und Rinderpestblut nun ihrerseits wieder immunisierende Wirkung ausübt, stärker als das Serum für sich allein, war ein neuer bedeutsamer Gesichtspunkt für die Verbesserung der Serummethode gewonnen worden.

Die nächste Aufgabe musste es freilich sein, die Wirksamkeit des Serums noch erheblich zu verstärken. THEILER & PITCHFORD injizierten zu diesem Zwecke Rindern, welche eine Spontanerkrankung überstanden hatten, noch zu wiederholten Malen größere Quantitäten virulenten Rinderpestblutes, ehe sie deren Blut bezw. Serum zu Schutzimpfungen verwendeten. Später verfuhren dann DANYSZ & BORDET in der gleichen Weise. Das so gewonnene Serum sollte schon wesentlich Besseres leisten und in der Dosis von 100—200 ccm sicheren Schutz für die Dauer von mehreren Monaten gewähren, ja selbst Heilkraft besitzen. KOLLE & TURNER sind unabhängig von den genannten Forschern ganz ähnlich vorgegangen, nur mit dem Unterschiede, dass sie streng systematisch nach den von EHRLICH festgelegten Immunisierungsmethoden verfuhren und durch oft wiederholte regelmäßige Virusinjektionen in steigenden Dosen den Tieren allmählich einen ungewöhnlich hohen Grad von Widerstandsfähigkeit verliehen. Das Blut von Rindern, die schließlich eine Injektion von 3, 4, selbst 5 l vollvirulenten Rinderpestblutes ohne erheblichere Krankheitserscheinungen zu überwinden vermochten, zeigte sich von hoher immunisatorischer Wirksamkeit und äußerte selbst in geringen Mengen von 20 ccm bei erkrankten Tieren sehr erhebliche Heilkraft. Kontrollversuche ergaben, dass normales Rinderpestserum (1000 ccm) völlig unwirksam war. Jedenfalls ist die Thatsache allgemein anerkannt, dass nur durch mehrmalige Injektionen großer Blutmengen bei Tieren, welche eine leichte oder schwere Form der Krankheit durchgemacht haben, sich ein für Schutzimpfungen, sei es zusammen mit virulentem Blute oder ohne dieses, praktisch brauchbares Serum erzeugen lässt. Auf die langsame Steigerung mit kleinen Dosen virulenten Blutes kann man vielleicht ganz verzichten und dafür gleich mit der Injektion von 1 Liter beginnen, denen dann spätere mit 2, 3, 4 und 5 Litern folgen. NICOLLE & ADIL-BEY schlugen später vor, eine rasche Hochtreibung der Immunität dadurch herbeizuführen, dass man Rindern auf einmal 4—8 Liter virulentes Blut und 25 ccm Serum injiziert. Neuerdings soll sich ihnen für den gleichen Zweck an Stelle des schwer und langsam resorbierbaren Blutes die Benutzung einer

Spülflüssigkeit bewährt haben, welche so gewonnen wird, dass man infizierten Tieren auf der Höhe der Krankheit ca. 6 Liter einer Salz-Peptonlösung intraperitoneal einspritzt und diese Flüssigkeit nach etwa 3 Stunden aus der Bauchhöhle des getöteten Tieres wieder entnimmt. DUDUKALOW empfiehlt eine ähnliche Methode und behandelt die Tiere nach erstmaliger Injektion von Serum und Pestblut mit täglichen Injektionen größerer Blutmengen.

Die Schutzwirkung des hochwertigen Rinderpestserums charakterisiert sich als eine sehr nachhaltige. KOLLE & TURNER fanden, dass geringe Mengen von 10—20 ccm ausreichen, um Tieren für mehrere Wochen Schutz zu verleihen, und dass sich durch die Injektion von 100—200 ccm, sogar eine Immunität von vielen Monaten erreichen lässt. Diese Thatsache bietet sicherlich ein nicht geringes theoretisches Interesse und liefert den Beweis, dass bei Verwendung von Isoimmunkörpern, d. h. eines der gleichen Tierart entstammenden Immunserums, auch die passive Immunität ihres transitorischen Charakters entkleidet werden kann und unter Umständen hinsichtlich ihrer Dauer der aktiven Immunität kaum nachsteht.

Wenn trotzdem die Serumimmunisierung unter praktischen Verhältnissen zu allgemeiner Anerkennung und Anwendung nicht gelangte, so lag dies einfach daran, dass die zur Impfung erforderlichen enormen Serummengen von 150—200 ccm das Verfahren zu einem außerordentlich umständlichen und kostspieligen gestalteten. Immerhin hat man unter kleineren Verhältnissen von der Anwendung des reinen Serums in Südafrika sowohl (KOLLE), wie namentlich auch in der Türkei (NICOLLE & ADIL-BEY, RÉFIK-BEY) und China (ANDERSON) gute Erfolge gesehen. Neuerdings sind in Aegypten von PINCHING-PASCHA, BITTER und DREYER Versuche der Immunisierung mit Serum allein in größerem Umfange angestellt worden, in denjenigen Bezirken, in denen mit Blutkrankheiten infizierte Rinder vorhanden waren.

Die Heilwirkung des Rinderpestserums hat sich in der Praxis vielfach in eklatantester Weise bewährt. Auf einer Reihe von Farmen gelang es KOLLE & TURNER, die stark von der Seuche heimgesuchten Bestände je nach der besonderen Lage der Verhältnisse entweder vollkommen ohne Verluste oder mit einer relativ geringen Mortalität von höchstens 13—15 % zu retten. Ueberall stellte es sich dabei als vorteilhaft heraus, die erforderliche Serummenge auf einmal (40 bis 50 ccm), nicht aber in kleineren verzettelten Dosen, sowie möglichst frühzeitig zu injizieren. Die Beobachtungen NENCKIS und seiner Mitarbeiter haben diese Angaben späterhin vollkommen bestätigt, und auch NICOLLE & ADIL-BEY, welche gleichfalls einer recht frühzeitigen Einspritzung in Form einer einmaligen starken Dosis das Wort reden, rühmen auf Grund reicher Erfahrung die Heilkraft des hochwertigen Rinderpestserums.

Die spezifische Wirkung des Serums ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf antiparasitäre Eigenschaften zurückzuführen, also auf die Fähigkeit, den belebten, aber uns freilich noch unbekannten Krankheitserreger selbst anzugreifen und unschädlich zu machen. Von antitoxischen, gegen ein von dem spezifischen Erreger etwa produziertes Krankheitsgift sich richtenden Wirkungen kann dagegen um so weniger die Rede sein, als die Existenz eines löslichen spezifischen Rinderpestgiftes bisher durchaus problematischer Natur und völlig unbewiesen ist. Die Rinderpest stellt somit ein sehr bemerkenswertes Beispiel dar, dass auch

mit einem antiparasitären Immunserum unter Umständen die gleichen Heilerfolge zu erreichen sind, wie mit antitoxischen Serumarten.

3. Kombinierte aktive und passive Immunisierung.

An Stelle der reinen Serumimmunisierung ein kombiniertes aktives und passives Immunisierungsverfahren anzuwenden und damit dem erzeugten Impfschutz größere Beständigkeit zu verleihen, hatte bereits Koch als wünschenswert und möglich erklärt.

a) **»French method.«** Bordet & Danysz suchten dem angedeuteten Ziele dadurch nahezukommen, dass sie Rinder zunächst mit größeren Mengen (100 ccm) defibrinierten Immunblutes impften und nun absichtlich der natürlichen Infektion aussetzten. Dies geschah in der Weise, dass die vorbehandelten Tiere mit anderen, von Rinderpest befallenen zusammengetrieben wurden. Da sich dieser Infektionsmodus nicht als zuverlässig genug erwies, wurde später so verfahren, dass man den Tieren im Anschluss an die Immunblutimpfung oder einige Stunden vorher infektiöses Material in Gestalt von Nasenschleim, Darminhalt u. s. w. erkrankter Tiere direkt in Maul und Nase einstrich. Trotzdem ließ das Verfahren die erforderliche Sicherheit des Erfolges vermissen. Bordet & Danysz hielten reine, d. h. nicht mit Rinderpest infizierte Herden nicht geeignet für ihre Methode, sondern wollten in erster Linie das Immunblut in infizierten Herden bei den im Inkubationsstadium befindlichen oder bereits fiebernden Rindern angewandt wissen. Hutcheon will gerade hiermit die besten Resultate gehabt haben, während andere Tierärzte wiederum in infizierten Herden und bei kranken Tieren schwere Verluste hatten. Hutcheon nimmt an, dass das frische Immunblut besser bei kranken Tieren wirke, namentlich bei intravenöser Injektion, als Serum, steht indessen mit dieser Auffassung allein da. So waren denn die Ergebnisse in der Praxis sehr schwankender Natur, und den äußerst befriedigenden Resultaten in einzelnen Gebieten standen auf der anderen Seite Berichte entgegen, nach denen die Zahl der geretteten Tiere sich nur auf 30—40% belief (Theiler). Als ein ganz besonderer Mangel des Verfahrens muss aber die Benutzung des defibrinierten Immunblutes an Stelle des sonst für derartige Zwecke üblichen Blutserums bezeichnet werden. Abgesehen davon, dass das defibrinierte Blut wenig haltbar ist, außerordentlich leicht der Zersetzung anheimfällt und daher zu weiterer Versendung oder längerer Aufbewahrung gar nicht in Frage kommen kann, wird durch diese Art von Impfung vor allen Dingen eine Uebertragung von Blutkrankheiten, wie Texasfieber, Trypanosoma u. a. in hohem Maße begünstigt. In Anbetracht der ziemlich erheblichen Verbreitung, welche die genannten Infektionskrankheiten gerade in Südafrika, aber auch z. B. in der Türkei neben der Rinderpest gefunden haben, liegt hierin zweifellos wegen der Verwendung der großen Blutmengen eine nicht zu unterschätzende Gefahr.

b) **Simultan-Impfung (Simultaneous-method, Kolle & Turner).** Kolle & Turner schlugen einen anderen Weg ein und vereinigten aktive und passive Immunisierung in der Form gleichzeitiger Serum- und Virusinjektion. Die anfänglich nach dem Vorschlage Kochs geübte Einspritzung fertiger Mischungen von Immunserum und virulentem Rinderpestblute wurde von ihnen später und endgiltig dahin modifiziert,

dass sie Rindern Immunserum und virulentes Pestblut zwar gleichzeitig, nicht aber gemischt, sondern räumlich getrennt an verschiedenen Körperstellen injizierten. Am zweckmäßigsten war es dabei, das Rinderpestblut in der Dosis 0,5—1 ccm auf der einen Seite des Tieres einzuspritzen und auf der anderen Seite 10–20—30 ccm des spezifischen Serums.

Die Wertbestimmung des Serums muss für die Ausübung der Simultanmethode mit besonderer Sorgfalt erfolgen. In der Regel genügen für diesen Zweck 12 Tiere, welche in 4 Gruppen von je 3 eingeteilt, die Wirksamkeit des Serums mit der wünschenswerten Sicherheit abzugrenzen gestatten. Diejenige Serummenge, welche sich als ausreichend erweist, die tödliche Wirkung des Rinderpestblutes aufzuheben, andererseits aber noch bei mindestens 2 Tieren der entsprechenden Gruppe eine deutliche Reaktion auftreten zu lassen, wird nach KOLLE & TURNER als »Titer« des Serums angesprochen und als die für die Simultaninjektionen anzuwendende Dosis bestimmt.

Die Impfung verläuft bei genauer Befolgung der von KOLLE & TURNER gegebenen Vorschriften ohne irgendwie nennenswerte Schädigungen. Die Impfverluste erreichen kaum die Höhe von 1 % und dürfen somit als ganz unbedeutende bezeichnet werden. Im allgemeinen pflegen etwa 90 % der geimpften Tiere in typischer Weise mit vorübergehendem Temperaturanstieg zu reagieren und damit eine hochgradige und langdauernde Immunität zu erwerben, während nur etwa 10 % keine deutlichen Reaktionserscheinungen darbieten. Wie die genaueren Ermittelungen von KOLLE & TURNER gezeigt haben, verfügen indessen auch diese letzteren Individuen trotz der scheinbar ausgebliebenen Reaktion stets über einen nicht ganz geringfügigen und mehrere (3—4) Monate häufig noch viel länger anhaltenden Impfschutz. Bemerkenswert ist lediglich, dass nach den Erfahrungen von KOLLE & TURNER Milchkühe im Anschluss an die Simultanimpfungen in der Milchproduktion erheblich nachlassen oder selbst vollständig versagen, und trächtige Kühe meist abortieren. In diesem letzteren Falle zeigen übrigens die neugeborenen Kälber, soweit sie am Leben bleiben, eine ausgesprochene Immunität gegen Rinderpest, wie denn auch nach anderweitigen Beobachtungen ganz allgemein die erworbene bezw. künstlich erzeugte Rinderpestimmunität sich auf dem Wege der Vererbung den neugeborenen Kälbern mitzuteilen scheint (KOHLSTOCK, SEMMER, NICOLLE & ADIL-BEY).

Die Aufbewahrung bezw. Herstellung der Impfstoffe bereitet bei der Simultanimpfung kaum nennenswerte Schwierigkeiten. Das Rinderpestserum kann durch Zusatz von Karbolsäure (0,5 %) sicher vor Zersetzung geschützt und für lange Zeit haltbar gemacht werden. THEILER fand das Serum noch nach 4 Jahren ungeschwächt wirksam. Auch BITTER berichtet, dass das alte Kimberleyserum seinen Titer, wie die Prüfung mit der Simultanmethode ergab, annähernd noch 4 Jahre lang erhalten hatte. Neuerdings wollen DSCHUNKOWSKY & KUPZIS das Rinderpestserum auch durch Trocknung mit Erfolg konserviert haben. Um das virulente Rinderpestblut, das nach früheren Ausführungen nur wenige Tage unverändert und in voller pathogener Wirksamkeit haltbar ist, jederzeit frisch zur Verfügung zu haben, empfiehlt es sich, in allen Fällen, wo die Impfstoffe auf weitere Entfernungen verschickt werden müssen, ein von KOLLE & TURNER vorgeschlagenes Verfahren zur Anwendung zu bringen. Es besteht dieses Verfahren darin, dass man Schafe mit 50—100 bis

200 ccm Rinderpestblut impft und nun nach dem Orte, wo die Impfung vorgenommen werden soll, verschickt. Da Schafe 3—8 Tage nach der Impfung ausnahmslos das Contagium der Rinderpest in vollvirulenter Form in ihrem Blute beherbergen, so kann der Transport selbst über viele Tagesstrecken ohne weiteres vorgenommen werden, und man hat an dem Empfangsorte nur nötig, den Schafen Blut zu entnehmen, um sofort virulenten Infektionsstoff zur Verfügung zu haben; es dient also hier der Tierkörper gewissermaßen als Gefäß zum Transport des virulenten Blutes. Die Gefahr, auf diese Weise etwa eine Verschleppung der Seuche zu begünstigen, ist eine äußerst geringe, da die Ausscheidungen von infizierten Schafen das Contagium nicht zu enthalten pflegen, wie denn auch thatsächlich kaum ein Fall einer Krankheitsübertragung durch diese Art des Transportes bekannt geworden sein dürfte. Auf der anderen Seite bietet die Benutzung des Schafblutes vor der des virulenten Rinderblutes den großen Vorteil, dass eine Uebertragung der bereits erwähnten Blutkrankheiten, wie Texasfieber, Rindermalaria, Lungenseuche, Rindertrypanosomen (Tryp. Theileri) u.s.w. hierbei vollständig ausgeschlossen ist. So hat sich denn die Benutzung von Schafblut unter gewissen Verhältnissen nicht nur in Südafrika, sondern auch in Russland, in der Türkei, sowie in Indien durchaus bewährt.

Die Simultanimpfung hat die großen Erwartungen, welche KOLLE & TURNER schon auf Grund der ersten Beobachtungen und experimentellen Feststellungen an die praktische Bedeutung dieser Art kombinierter Immunisierung knüpften, in weitem Umfange erfüllt. In der Kapkolonie waren die Erfolge derartig, dass man auf einer in Kapstadt im Juni 1898 unter dem Vorsitz des Ministers für Landwirtschaft abgehaltenen Konferenz den einstimmigen Beschluss fasste, für die Zukunft allein das KOLLE-TURNERsche Simultanverfahren zur Anwendung zu bringen. Eine genaue Statistik über die ersten 9077 nach der Simultanmethode behandelten Fälle ergab, dass von dieser Zahl nur 128 Tiere = 1,4 % später an Rinderpest starben. Auch in Rhodesia, sowie später im Sudan ist die Simultanmethode an Hunderttausenden von Rindern mit bestem Erfolge ausgeführt worden.

In anderen Ländern, wo man die Methode im Laboratorium oder in der Praxis einer Prüfung unterzog, hat sie gleichfalls volle Anerkennung gefunden. Man hat sich im allgemeinen an die von KOLLE & TURNER festgelegten Grundsätze gehalten und höchstens kleinere unwesentliche Abänderungen vorgenommen. NICOLLE & ADIL-BEY halten die Simultanmethode für die beste Art der Schutzimpfung und bestätigen namentlich die Angaben, dass auch bei Ausbleiben der Reaktion die Impfung für längere Zeit ausreichenden Schutz zu gewähren vermag. In ähnlichem Sinne äußern sich RÉFIK-BEY & RÉFIK-BEY über ihre Erfahrungen. Im Transbaikalgebiet hat NIKOLSKI mit der Simultanmethode sehr günstige Resultate erhalten. NENCKI, SIEBER & WYZNIKIEWICZ haben bei ihren auf der Station Iknewi im Gouvernement Tiflis ausgeführten zahlreichen Schutzimpfungen ebenfalls das Simultanverfahren als empfehlenswert erkannt, nur raten sie, das Rinderpestserum erst 2 Stunden nach dem Virus einzuspritzen.

Ob diese letztere Modifikation wirklich eine Vereinfachung darstellt und namentlich auch einen Vorteil gewährt, bedarf wohl noch der Prüfung. Erwähnt sei lediglich, dass bereits früher HUTCHEON, der Chef des Veterinärwesens der Kapkolonie, vorgeschlagen hatte, die

Tiere zunächst nur mit virulentem Pestblut und erst 48 Stunden später mit dem Immunserum zu behandeln, dann täglich wiederholt zu messen und mit beginnenden Fiebererscheinungen eventuell nochmals mit einer größeren Serumdosis zu injizieren, ohne dass sich jedoch diese Modifikation des KOLLE-TURNERschen Simultanverfahrens irgendwie bewährt hätte.

Nach ROGERS hat man auch in Indien mit dem Simultanverfahren gute Resultate erzielt und an manchen Orten der seit Jahren endemischen Seuche Einhalt zu gebieten vermocht. Der Sicherheit wegen empfiehlt ROGERS, vom 4. Tage an bei den geimpften Tieren Temperaturmessungen vorzunehmen und alle diejenigen Individuen, welche ohne Reaktion sind, nach 10 Tagen mit virulentem Blut (10 ccm) nochmals nachzuimpfen. Auch JOBLING spricht sich auf Grund der auf den Philippinen gesammelten Erfahrungen in günstigem Sinne über die Simultanmethode aus und hält gleichfalls die Blutnachimpfung unter den von ROGERS vorgeschriebenen Bedingungen für zweckmäßig.

Auch LINGARD hat bei seinen Versuchsreihen in Muktesar und bei zahlreichen Prüfungen des in Muktesar hergestellten Serums die Angaben von KOLLE & TURNER über die Simultanmethode durchaus bestätigen können.

Es soll allerdings nicht unerwähnt gelassen werden, dass für die Anwendung der Simultanmethode Schwierigkeiten entstehen können, wenn der Immunisierung Tiere unterworfen werden, welche latent mit Blutkrankheiten infiziert sind, z. B. mit Texasfieber, ostafrikanischem Küstenfieber u. s. w. In diesem Falle können durch die kombinierte Wirkung der milden Rinderpestattacke und der infolgedessen aufflammenden Blutkrankheit große Impfverluste entstehen. Man wird diese entweder in den Kauf nehmen müssen oder das Serum allein anwenden, da nach den Feststellungen von KOLLE & TURNER durch große Dosen desselben ja eine mehrmonatliche Immunität den damit injizierten Rindern verliehen wird.

Schlussbemerkungen.

Nach alledem müssen wir für die Praxis als gute und zuverlässige Schutzimpfungsmethoden die KOCHschen Gallenimpfungen und die KOLLE-TURNERschen Simultaninjektionen betrachten, und zwar beide Methoden wohl am zweckmäßigsten in der von den genannten Forschern gegebenen Form, ohne jede weitere Abänderung. Die KOCHsche Methode erscheint vor allem brauchbar beim ersten Auftreten der Seuche in einem Lande, da hier der erforderliche Impfstoff, die Rinderpestgalle, stets sofort zur Hand ist, Tiere zur Serumgewinnung aber noch fehlen und die Herstellung wirksamen Rinderpestserums mehrere Monate in Anspruch nehmen würde. Unter diesen Verhältnissen, zu Beginn einer Epidemie, wo es sich darum handeln muss, in erster Linie die infizierten Bezirke gegen die noch nicht befallenen durch rasche Bildung einer »Immunzone« abzugrenzen und damit das Weiterschreiten der Rinderpest nach Möglichkeit aufzuhalten, dann aber auch Zeit für die Serumpräparation zu gewinnen, werden die Gallenimpfungen fraglos imstande sein, hervorragende Dienste zu leisten. Bei weiterer Ausbreitung der Seuche, sowie namentlich in solchen Ländern, in denen die Rinderpest sich schon seit längerer Zeit endemisch eingenistet hat, wäre für die Bereitung hochwirksamen Rinderpestserums Sorge zu tragen und das

letztere zum Zwecke der KOLLE-TURNERschen Simultaninjektionen in den noch nicht von der Seuche heimgesuchten Distrikten anzuwenden. Von dem Serum allein, also nicht in der kombinierten Anwendung mit virulentem Rinderpestblut, wäre zweckmäßigerweise nur in gewissen Ausnahmefällen Gebrauch zu machen, nämlich bei der Immunisierung von Milchkühen und trächtigen Tieren, sowie namentlich in allen denjenigen Fällen, wo Rinder als bereits infiziert anzusehen sind, oder gar schwerere Krankheitserscheinungen darbieten, die Impfung also direkt zu Heilzwecken vorgenommen werden muss. Ferner ist die Anwendung des Serums allein geboten bei Viehbeständen, welche mit Blutkrankheiten dauernd latent infiziert sind.

Wenn man nur die eine oder andere Methode systematisch anwendet, wird man die Rinderpest in den von ihr heimgesuchten Ländern wirksam bekämpfen und die Seuche ausrotten können, wie das z. B. in Südafrika 1897/98 der Fall war.

Litteratur.

ANDERSON, Outbreak of cattle plague in China. Ind. med. gaz., vol. 36, ref. Baumgartens Jahresber., 1901, Bd. 17.

Annual report of the imperial bact. for the year 1898—1899. Calcutta, 1899.

BITTER, Bulletin quarantenaire 1903.

CARRÉ & FRAIMBAULT, Note sur la contagiosité de la peste bovine au porc. Ann. Pasteur, 1898, t. 12, p. 848.

DIECKERHOFF, Geschichte der Rinderpest und ihre Litteratur. Berlin, 1890, Enslin.

DSCHUNKOWSKY & KUPZIS, Ueber die Bereitung des trockenen Antirinderpestserums. Centralbl. f. Bakt., 1904, Bd. 36.

DUDUKALOW, Die Rinderpestschutzimpfungen als Mittel z. Bekämpfung d. Rinderpest (russisch). Ref. Baumgartens Jahresber., 1900, Bd. 16.

FRIEDBERGER & FRÖHNER, Lehrb. d. spez. Path. u. Ther. Stuttgart, 1900, Enke.

GERLACH, Die Rinderpest. Hannover, 1867, Schmorl & v. Seefeld.

HUTCHEON, Rinderpest in South-Africa. The journ. of compar. path. London. Dec. 1902.

JOBLING, Prelim. report on the study of rinderpest of cattle and carabaos in the Philippine Islands. Manila 1903.

KOCH, R., Berichte über seine in Kimberley gemachten Versuche bezüglich Bekämpfung der Rinderpest. (Kap der guten Hoffnung, Agrikulturdepartement.) Centralbl. f. Bakt., Bd. 21, Nr. 13/14. — Ders. Bericht über seine in Kimberley ausgeführten Experimentalsstudien zur Bekämpfung der Rinderpest. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 15 u. 16. — Ders. Reiseberichte. Berlin, J. Springer, 1898.

KOHLSTOCK, Die sanitären Maßnahmen gegen die Rinderpest in Südwestafrika. Deutsches Kolonialbl., Jahrg. 8, 1897, Nr. 22, 15. Nov., ref. Centralbl. f. Bakt., Bd. 22, Nr. 24/25, S. 787. — Ders. Die Bekämpfung der Rinderpest in Deutsch-Südwestafrika. Deutsche militärärztl. Ztschr., 1898. Ref. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 45, S. 724.

KOLLE, W., Weitere Studien über Immunität bei Rinderpest. Deutsche med. Woch., 1898, Nr. 25. — Ders., Beiträge zur Klärung der Frage über die Wirkungsweise der Rinderpestgalle. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 30, S. 33. — Beiträge zur Serotherapie. Berl. klin. Woch., 1899, Nr. 24. — Ders., Rinderpest. Ergebnisse d. allgem. Pathol. u. s. w. von LUBARSCH & OSTERTAG 1901. (VI. Jahrg., 1899.)

KOLLE, W. & G. TURNER, Ueber den Fortgang der Rinderpestforschungen in Kochs Versuchsstation in Kimberley. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 50 u. 51. — Dies., Ueber Schutzimpfungen und Heilserum bei Rinderpest. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. 29, S. 309.

KRAUSE, Zur Kochschen Rinderpestimpfung. Deutsche med. Woch., 1897, Nr. 39, S. 630.

LINGARD, Reports to the Indian Government. Governments Printings.

MABERLY, The Rinderpest in South-Africa. The Lancet, 1898, 5. Nov.

MENSE, cit. nach SOBERNHEIM, S. 286.

NENCKI & SIEBER, Zur Aetiologie der Rinderpest. St. Petersburger Arch. f. Veterinärwiss., H. 7. S. 309, (Ref. Baumgartens Jahresber., Bd. 12, 1896, S. 691.

NENCKI, SIEBER & WYZNIKIEWICZ, Untersuchung über die Rinderpest. Centralbl. f. Bakt., Bd. 23, Nr. 13. — Dies., Ueber die Rinderpest. Berl. klin. Woch., 1897, Nr. 24. — Dies., Recherches sur la peste bovine. Arch. des scienc. biol., St. Pétersbourg, 1898, t. 6, p. 374 et 1899, t. 7, p. 303. — Dies., Die Immunisation gegen die Rinderpest nach den im Institut für experimentelle Medizin in St. Petersburg und auf der Station »Iknewi« im Gouvernement Tiflis gesammelten Erfahrungen. Arch. intern. de pharmacodyn., vol. 5, fasc. 5 et 6.

NICOLLE & ADIL-BEY, Études sur la peste bovine. Ann. Pasteur, 1899, 1901, 1902.

NIKOLSKI, Schutzimpfung bei Rinderpest (russisch). Ref. Baumgartens Jahresber., 1901, Bd. 17.

RÉFIK-BEY, Modifications leucocytaires dans la peste bovine. Ann. Pasteur, 1902.

RÉFIK-BEY & RÉFIK-BEY, La peste bovine en Turquie. Ann. Pasteur, 1899, t. 13, p. 596.

REINHARD, Bemerkungen zu Kochs Berichten. Münch. med. Woch., 1897, Nr. 12, p. 324. — Ders., Zuschriften aus Prätoria an die Münch. med. Woch., 1897, Nr. 34, S. 953, u. Nr. 37, S. 1033.

ROGERS, Experiment. Unters. über d. verschiedenen Methoden d. Schutzimpfung u. s. w. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 35. — Ders., Report on an experiment. investigation of the methods of inoculation ag. Rinderpest etc. Calcutta, 1900.

SEMMER, Aetiologie der Rinderpest und die Bekämpfung dieser Seuche. Deutsche Ztschr. f. Tiermed., Bd. 22, S. 32. ref. Baumgartens Jahresber., 1896, Bd. 12, S. 689.

SOBERNHEIM, Neuere Forschungen auf dem Gebiete der Rinderpest. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg., 1900, Bd. 4.

TARTAKOWSKI, Zur Empfänglichkeit der Kamele für einige Infektionskrankheiten. Journ. d. russ. Gesellsch. f. Volksgesundheitspflege. St. Petersburg, 1899. Ref.: Centralbl. f. Bakt., Bd. 26, Nr. 9, S. 279. — Ders., Contribution à l'étiologie de la peste bovine. Arch. des sciences biolog. (St. Pétersbourg), 1896, t. 4, Nr. 3, p. 295.

THEILER, Rinderpest in Südafrika. Schweizer Arch. f. Tierheilkunde, Bd. 39, S. 49, ref. Baumgartens Jahresber., 1897, Bd. 13, S. 689. — Ders., Rinderpest in Südafrika. Schweizer Arch. f. Tierheilk., 1897, Bd. 39, S. 49. — Ders., Experimentaluntersuchungen über Rinderpest. Schweizer Arch. f. Tierheilk. 1897, Bd. 39, S. 193. — Ders., Blutserum immuner Tiere im Kampf gegen die Rinderpest. Deutsche tierärztl. Woch., 1898, Nr. 24. — Ders., Das Wiedererscheinen d. Rinderpest u. d. Erfolge d. Schutzimpfung i. Südafrika. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1901, Bd. 13.

TOKISHIGE-INIGAKUSHI, Derzeitige Resultate von Immunisirungsversuchen gegen die Rinderpest. Berl. tierärztl. Woch., 1897, Nr. 27.

WORONZEW & ECKERT, Die Rinderpest bei Schafen und Ziegen (russisch). Beilage zum Journal f. öffentl. Veterinärmed. 1896. Ref. Baumgartens Jahresber., 1896, Bd. 12, S. 692.

Zuschrift aus Senekal (Oranje-Freistaat) an die Münch. med. Woch., 1897.

XXXVIII.

Lyssaimmunität.

Von

Prof. Dr. E. Marx,

Stabsarzt in Frankfurt a. M.

Wenn es die Aufgabe dieser Abhandlung in erster Linie sein soll, über Lyssaimmunität zu berichten, so erscheint es doch notwendig, dieser Arbeit einige einleitende Worte über Pathologie und Symptomatologie der Lyssa vorauszusenden, welche in das Studium der Lyssaimmunität einführen. Glücklicherweise ist diese furchtbare Krankheit heutzutage in Deutschland in einem großen Teil gänzlich zum Schwinden gebracht und dort, wo sie sich noch findet, gegen frühere Zeiten ganz erheblich vermindert. Aus diesem Grunde verfügen in Deutschland nur relativ wenige Aerzte über eigene Beobachtungen über den Verlauf der Lyssa bei Tieren und Menschen. Im Interesse dieser großen Mehrheit schien es dringend geboten, das Wissenswerteste über die Geschichte, die Pathologie, die Anschauungen über das Wutvirus u. s. w. der ausführlichen Besprechung der Lyssaimmunität vorauszusenden.

Allgemein Geschichtliches.

Ueber das erste Auftreten der zur Zeit fast in der ganzen Welt verbreiteten Tollwut sind wir nicht orientiert, jedenfalls reicht es wohl in vorgeschichtliche Zeiten zurück. Die erste Andeutung über die Tollwut ist vielleicht in jener Stelle der Ilias zu sehen, in welcher Homer Hector von Teucrus einen wütenden Hund nennen lässt; mit Sicherheit ist Aristoteles die Hundswut bekannt, wenn auch nur das Auftreten derselben bei Tieren. »Die Hunde sind der Wut unterworfen, sie macht sie rasend; alle Tiere, die sie beißen, werden ebenfalls wütend, der Mensch ausgenommen.« Die erste größere Monographie über die Lyssa ist erst aus dem ersten Jahrhundert nach Chr. überliefert, und zwar in den Büchern über medizinische Dinge von Celsus. Dieser Autor, dessen Werke bekanntlich Kompilationen sind, berichtet nicht nur über die Lyssa humana, sondern giebt auch Anweisungen zur Verhütung derselben und zur Behandlung der ausgebrochenen Krankheit.

Dass in diesem fast 350 Jahre umfassenden Zeitraum zwischen Aristoteles und Celsus aber die Erkenntnis, dass auch der Mensch der Lyssa unterworfen ist, schon lange Eingang gefunden hatte, das beweisen Citate

in den Schriften des CAELIUS AURELIANUS und des GALEN, welche sich auf Autoren berufen, die etwas früher als zwei Jahrhunderte v. Chr. gelebt hatten, wie ARTEMIDOR von SIDA und ANDREAS von KARISTE und andere. Diesen war es bereits bekannt, dass Erkrankungen an Tollwut auch beim Menschen vorkommen.

Was seit dieser Zeit bis fast zum 18. Jahrhundert geschrieben worden ist, ist teils ein Auszug aus den Werken der römischen Schriftsteller, teils, soweit es sich besonders auf andere therapeutische Maßnahmen als dort vorgeschlagen bezieht, mit wenigen Ausnahmen Produkte eines ganz unglaublichen Aberglaubens. So sei hier nur die Therapie des AVICENNA erwähnt, welcher so viel Kanthariden gab, bis blutiger Urin entleert wurde. Den Blutgerinnseln wurde die Form von kleinen Hunden angedeutet: es seien wirkliche Hunde, die sich durch das Gift im Menschen entwickelten, und die durch das Mittel abgetrieben würden.

Erst Ende des 17., Anfang des 18. Jahrhunderts erhielt die Tollwutlitteratur wissenschaftlichen Wert. Wenn auch hier oft noch gut Beobachtetes und kritisch Verarbeitetes mit Phantastischem sich mischt, wie in der Abhandlung von ROUGEMONT, so sind doch manche Werke aus dieser Zeit als mustergiltig zu bezeichnen, wie die von KRÜGELSTEIN und von FABER. Gleichzeitig mit diesen erschienen experimentelle Arbeiten, wie sie in Deutschland vor allem HERTWIG und PRINZ lieferten, bis dann die Arbeiten und Entdeckungen PASTEURS ein Fundament für die moderne Wutlitteratur schufen.

Litteratur.

Umfassende Litteraturangaben dieser Periode siehe in:

ROUGEMONT, J. C., Abhandlung von der Hundswut. Uebersetzt von Wegeler. Frankfurt a. M. 1798.
KRÜGELSTEIN, F. C. K., Die Geschichte der Hundswut. Gotha 1826.
FABER, W. E., Die Wutkrankheit der Tiere und des Menschen. Karlsruhe 1846.
MARX, K. F. H., Ueber das Vorkommen und die Beurteilung der Hundswut in alter Zeit. 1872, Bd. 13 der Abhandlungen der Kgl. Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen.

Herkunft und natürliche Uebertragung der Wut.

Die Tollwut ist offenbar primär eine Krankheit des Hundegeschlechtes. Der tolle Hund ist die Grundursache für alle Tollwutinfektionen. Empfänglich für die Wut scheinen aber alle Tiere zu sein, wenn sie nur Gelegenheit haben von wutkranken Hunden gebissen zu werden. Sie ist eine Infektionskrankheit. Ein spontanes Auftreten der Tollwut ist ganz ausgeschlossen.

Diese jetzt ganz selbstverständlich klingende Behauptung hat erst in den letzten Decennien allgemeine Anerkennung gefunden, wenn sie thatsächlich auch durchaus nicht neu ist. Dass eine Infektion in den meisten Fällen die Ursache für eine Wuterkrankung abgab, war natürlich schon von alters her bekannt. Aber daneben nahm man stets noch eine spontane Entstehung an, welche auf die mannigfachsten Ursachen zurückgeführt wurde. An erster Stelle wurde hier die Nichtbefriedigung des Geschlechtstriebes, Hitze, Durst, schlechte Pflege u. s. w. genannt. Diese Annahme erschien um so sicherer, als Autoritäten wie z. B. HERTWIG und PRINZ experimentell das spontane Auftreten festgestellt haben wollten. Es sei hier übrigens bemerkt, dass die Lehre von der reinen Infektiosität von vereinzelten Seiten schon längst aufgestellt war. Besonders

ist hier Blaine (1820) zu erwähnen, welcher entschieden dafür eintrat, dass die Lyssa nur von wutkranken Tieren oder Menschen auf gesunde übertragen werden könne und niemals von selbst entstehe.

Der Uebertragungsmodus kann ein verschiedener sein, wenn natürlich auch meist der Biss eines tollen Tieres die Infektion verursacht. Gleich vorausgreifend sei hier erwähnt, dass das Virus ausschließlich durch den Speichel (wenn man von der Milch absieht) ausgeschieden wird. Es ist deshalb aber auch ohne weiteres verständlich, dass auch andere Wege des Zustandekommens einer Infektion durch das lebende Tier möglich sind, so z. B. durch Lecken eines an der Wut erkrankten oder einige Tage vor dem Wutausbruch stehenden Hundes — denn auch zu dieser Zeit findet sich das Virus im Speichel —, wenn der Speichel in eine Wunde oder Schrunde der Haut gelangt.

Da sich das Virus der Wut auch in inneren Organen findet, vornehmlich im Zentralnervensystem, so kann unter gegebenen Verhältnissen auch die Obduktion oder die Zerlegung eines an der Lyssa zu Grunde gegangenen Tieres eine Infektion zur Folge haben.

Eine Infektion vom Verdauungskanal aus tritt nicht ein, falls sich nicht Wunden an den Lippen u. s. w. vorfinden.

Sitz des Wutvirus im Organismus des erkrankten Individuums.

In Bezug auf diese Frage lassen sich die Organe und Sekrete in drei Gruppen zusammenfassen. Die erste umfasst die Organe und Sekrete, die sich stets als virulent erweisen, welche also entweder Sitz des Wutvirus und Ort der Vermehrung desselben sind, oder mit denen das Wutvirus den erkrankten Organismus verlässt. Hierher gehört das Zentralnervensystem, und zwar sowohl das Gehirn wie das Rückenmark, die Speicheldrüsen und der Speichel.

Das Wutvirus ist dann nicht in allen Fällen, aber doch hin und wieder noch in folgenden Organen und Sekreten nachgewiesen worden: Nebennieren, Thränendrüsen (Bombici), Glaskörper (Högyes), Harn- und Hodensekrete (Bouchard), Lymphe (Galtier, Roux), Milch (Nocard) und vor allem in den peripheren Nerven (Roux). Dass es in den letzteren relativ häufig zu beobachten ist, erklärt ohne weiteres die noch auseinanderzusetzende Verbreitungsweise des Virus im Organismus des Infizierten. In der Spinal- und Ventrikelflüssigkeit kommt es vor (Högyes), doch nicht konstant (Wyssokowitsch).

Niemals ist das Virus gefunden worden in der Leber, der Milz, dem Blut und dem Humor aqueus.

Die Angaben über Virulenz der Muskeln sind mit großer Vorsicht aufzunehmen, da sie von vielen Seiten nicht bestätigt worden sind, und da es äußerst schwierig ist mit Muskelsubstanz ohne jede Spur von Nerven, die das Virus enthalten können, zu arbeiten.

Dass das Virus sich am Ort der Infektion längere Zeit halten kann, beweist ein Fall von Pace, der bei einem an Lyssa zu Grunde gegangenen neunjährigen Kinde in der Narbe der zur Infektion führenden Wunde das Virus nachweisen konnte.

Schließlich sei hier erwähnt, dass wohl infolge des Fehlens des Infektionsstoffes im Blut auch bei menschlichen und tierischen Föten

das Virus meist nicht nachweisbar ist (vergl. CASPER). Nur vereinzelte Autoren berichten über den zustande gekommenen Uebergang des Virus auf den Fötus (PERONCITO & CARITÀ, LOIR).

Die Wut der Tiere.

Alle Säugetiere sind offenbar für die Lyssa empfänglich. Namentlich bei den vierfüßigen Haustieren ist vor allem Wut mehr oder weniger häufig beobachtet worden. Ferner ist Wut bei Hühnern beschrieben worden. Allerdings liegen aus den letzten Jahrzehnten Mitteilungen über das natürliche Vorkommen von Wut bei Hühnern nicht vor. Empfänglich sind sie allerdings, wie bei der Besprechung der künstlich erzeugten Wut noch erwähnt werden wird.

Die Wut der Tiere und auch der Menschen ist in ihren Symptomen durchweg gleich, wenngleich die letzteren naturgemäß entsprechend den Rasseneigentümlichkeiten in Einzelheiten etwas variieren. Es genügt daher, die Symptome der Erkrankung der Hunde an Wut zu kennen, um sich ein Bild von der Wut der übrigen Tiere zu machen.

Man unterscheidet zwei Formen der Wut, die rasende und die stille Wut.

Die rasende Wut des Hundes verläuft in 5—8 selten 10 Tagen. Sie setzt mit einem Prodromal- oder melancholischem Stadium ein. Dieses ist charakterisiert durch ein verändertes Benehmen des Tieres, welches sich oft mürrisch und verdrossen zeigt. Häufig wird abnormer Juckreiz in der Narbe der Wunde, die zur Infektion geführt hat, beobachtet. Außerdem zeigt sich bei den meisten eine Veränderung des Geschmackes. Der Hund verschmäht seine Lieblingsspeisen und verschlingt unverdauliche Gegenstände, wie Holz, Glas, Eisen u.s.w. Messungen der Temperatur ergeben leichte Temperatursteigerungen. Dies Stadium dauert $^1/_2$—2 Tage.

Das nun eintretende Irritations- oder maniakalische Stadium wird meist eingeleitet durch einen Drang zum Entweichen. Die Hunde legen in diesem Stadium oft Strecken bis zu 100 km zurück. Beherrscht wird es durch die so gefährlichen Krampf- und Wutanfälle, in denen der Hund alles beißt, was ihm entgegenkommt. Ganz charakteristisch ist die Veränderung der Stimme, die in dieser Zeit eintritt. Diese ist ein eigentümliches langgestrecktes Heulen, welches so pathognomisch ist, dass es, wer es einmal gehört hat, wohl niemals wieder vergisst und an dem Klang allein die Diagnose Wut mit großer Wahrscheinlichkeit stellen kann. Die Dauer dieses Stadiums ist 3—4 Tage.

Im dritten Stadium, dem paralytischen oder Endstadium, geht der Hund an allgemeinen Lähmungen, oft bis zum Skelett abgemagert, zu Grunde. Die Lähmungen beginnen am Unterkiefer, der schlaff herabhängt, gehen dann auf die Hinterhand über, bis schließlich der hin und her taumelnde Hund zu Boden sinkt und verendet.

Die stille Wut ist offenbar eine stärkere Infektion oder eine solche mit einem stärkeren Virus. Sie dauert nur 2—3 Tage. Das Stadium der maniakalischen Erregtheit fällt hier ganz aus oder ist nur für Stunden vorhanden, sonst ist der Wutverlauf derselbe, nur abgekürzt, wie bei rasender Wut.

Die Wut der Vögel ist nach den Mitteilungen von FRIEDBERGER & FRÖHNER in ihrem Verlauf als analog mit dem der rasenden Wut beschrieben worden. Verfasser erscheint das Vorkommen der Wut bei Vögeln überhaupt nicht ganz sicher. Es wird auch von autoritativer tierärztlicher Seite wie von NOCARD und von CASPER entschieden angezweifelt.

Die Inkubation ist bei allen Tieren sehr verschieden, sie schwankt zwischen ca. 2 Wochen bis zu mehreren Monaten.

Das Virus haftet nicht bei allen gebissenen Tieren, sondern es entgeht ein Teil stets der Wut. So konnte RENAULT ermitteln, dass von 99 gebissenen Tieren Hunde, Pferde, Schafe) nur 67 % erkrankten.

Was die Prognose der Wut anbetrifft, so ist sie als fast stets zum Tode führend zu bezeichnen. HÖGYES giebt allerdings an, dass unzweifelhafte Fälle von spontaner Heilung beim Hunde beobachtet sein sollen, doch gehörten solche sicher zu den allergrößten Seltenheiten.

Die Tollwut der Menschen.

Die Uebertragung des Wutvirus auf den Menschen erfolgt in bei weitem den meisten Fällen durch den Biss toller Hunde. Relativ häufig wird in Deutschland dann noch Infektion durch tolle Katzen beobachtet. In den östlichen Ländern sind dann noch Uebertragungen durch den Biss toller Wölfe nicht ungewöhnlich. Letztere Verletzungen zeichnen sich naturgemäß durch Schwere und Ausdehnung aus und es resultiert schon aus diesen Momenten allein die hohe Infektionsgefahr, die grade Bissen toller Wölfe zukommt.

Uebertragungen durch Bisse von wutkranken Wiederkäuern sind selten; meist handelt es sich hier um Verletzungen, die bei der Behandlung dieser Tiere, besonders bei dem Eingießen von Arzneien, an der Hand durch Reißen an den Zähnen acquiriert werden. Bissverletzungen sind dann auch noch durch wutkranke Schweine und Pferde beobachtet worden. Es ist ja schließlich auch selbstverständlich, dass durch alle Tiere, die der Tollwut unterworfen sind, Lyssaübertragungen zustande kommen können. Bemerkenswert scheint es aber zu sein, dass nur ein Fall von Wutübertragung durch den wutkranken Menschen bekannt ist PALMIRSKI & KARLOWSKI. Hier war die Wut durch Kuss oder Biss beim Coitus in den ersten Tagen der Krankheit übertragen. Die Furcht vor Ansteckung durch wutkranke Menschen war es, die in früheren Zeiten die barbarische Behandlung Wutkranker veranlasste, die oft bis zur Tötung Kranker durch Verbluten ging.

Der Tollwut eigentümlich ist die ihr zukommende meist relativ lange Inkubationszeit. Im allgemeinen kann man sagen, dass die Inkubationszeit zwischen 20 und 60 Tagen schwankt.

Extrem lange Inkubationen werden gelegentlich beobachtet, besonders nach der Schutzimpfung. So berichten über Wutausbruch nach 6 Monaten BECK, nach 7 Monaten KASPAREK & TENNER und nach 20 Monaten REES & ROWLAND; Inkubation von 14 Monaten bei einem Nichtgeimpften hatte LIMARES festgestellt.

Die Angaben über die Empfänglichkeit des Menschen für die Infektion schwanken in weiten Grenzen. FABER giebt zwei Statistiken. Die eine bezieht sich auf 194 Gebissene, von denen 19 = 18,27 % erkrankten, die andere auf 145 mit einer Erkrankungszahl von 28 = 19,3 %. Bei kleineren Zahlen von Gebissenen werden oft die von diesen Werten abweichendsten Werte festgestellt; so ermittelte HUNTER bei 21 von ein und demselben wutkranken Hund gebissenen Menschen die Mortalität auf nur 5 %. KURIMOTO fand in einer Epidemie in Nagasaki eine Mortalität von 31,34 %, in anderen Jahren aber nur 10,34 % und 17,64 %. Ganz offenbar spielt die Virulenz des infizierenden Virus hier eine erhebliche

Rolle; anders lassen sich diese Abweichungen überhaupt nicht erklären. Aus diesem Grunde scheint es unstatthaft, Verletzungen, die von ein und demselben Hund herrühren, statistisch bewerten zu wollen, da sie keinen Durchschnitt für die Wutinfektion überhaupt geben.

Aus Ungarn teilt Högyes folgende Daten mit.

In der Zeit vom 1. November 1885 bis Juni 1888 starben von 470 unbehandelten 44 = 9,3 %, von den Behandelten erkrankte übrigens keiner. In der Zeit von 1890—1895 starben von 985 Gebissenen, die sich nicht einer antirabischen Behandlung unterworfen hatten, 14,94 %. Högyes giebt demnach die Durchschnittszahl der Erkrankungen auf 15 bis 16 % der Fälle an.

Die niedrigsten Zahlen hat wohl Kirchner in Deutschland berechnet. »In der Zeit vom 1. Januar 1891 bis zum 31. Dezember 1901, also innerhalb der letzten 11 Jahre, sind in Preußen 1453 Personen von tollen bezw. tollwutverdächtigen Tieren gebissen worden. Von diesen sind 38 = 2,32 % an Tollwut gestorben.« Diese Zahlen weichen völlig von allen anderen ab. Da aber bis vor kurzem keine Meldepflicht für Todesfälle an Tollwut, ebenso wie für Verletzungen durch tollwütige Tiere bestand, so kann die Statistik nicht als absolut einwandsfrei angesehen werden. Immerhin beweist sie aber das, dass im großen und ganzen die Mortalität sich unter den von Högyes angegebenen Zahlen in Preußen gehalten hat. Nimmt man einen Mittelwert an, so kommt man auf ca. 6 bis 10 %, der wohl der Wahrheit ziemlich nahekommen wird.

Die Wut der Menschen ist in ihren Symptomen von der der Tiere nicht zu unterscheiden und verläuft entweder als rasende oder in seltneren Fällen als stille Wut.

Auch hier geht dem Wutausbruch ein Prodromalstadium voraus, charakterisiert durch Sensationen in der Wunde, Temperatursteigerungen und Veränderungen der Psyche.

Die Wut setzt dann meist bei einem Versuche, Flüssigkeit zu trinken, ein. Diese exquisite Wasserscheu ist eins der charakteristischsten Symptome der Lyssa humana. Jeder Versuch des Trinkens ist unmöglich, da er stets heftige Schling- und Atemkrämpfe reflektorisch hervorruft. Diese Erregbarkeit steigert sich fortgesetzt, so dass auf der Höhe der Krankheit nicht nur der Anblick oder die Vorstellung von Wasser, sondern auch jede Berührung und der kleinste Luftzug zum Hervorrufen der Krämpfe ausreicht. Die Temperatur ist fieberhaft gesteigert. Handelt es sich um die rasende Wut, so werden die Krämpfe allgemeiner und immer heftiger. Das Bewusstsein ist aber nur zeitweise leicht getrübt. Der Mensch stirbt entweder in einem Krampfanfall oder es bildet sich noch das paralytische Stadium aus, und es erliegt der Mensch völlig gelähmt der Wut.

Handelt es sich um die paralytische Wut, so treten die anfänglichen Schlingkrämpfe bald sehr in den Hintergrund und es stellen sich die zum Tode führenden Lähmungen ein.

Die Krankheitsdauer ist 3—6 Tage, und es endigt die ausgebrochene Lyssa stets mit dem Tode. Allerdings wird über einen Fall berichtet, bei dem während der Pasteurschen Schutzimpfung sich echte Wutsymptome eingestellt haben sollen, die am 5. Tage schwanden (Lebell & Vesesco).

Pathologische Anatomie der Lyssa.

Die makroskopisch sichtbaren Veränderungen sind inkonstant und bieten im allgemeinen nichts Charakteristisches dar. Bei Hunden, die an Lyssa zu Grunde gegangen sind, fällt meist die große Abmagerung des Kadavers auf. Das Blut ist dick und teerartig. Im Magen und im Darmkanal werden vielfach auf der Höhe der Schleimhautfalten stehende Blutungen gefunden, die meist im Magen am schönsten ausgeprägt sind. Auch die Meningen zeigen sich hyperämisch, wie auch das Gehirn und Rückenmark selbst. Blutstrotzend erweisen sich dann noch die Speicheldrüsen. Neben diesen absolut doch nicht charakteristischen Befunden ergiebt die Sektion wutkranker Hunde in der Regel noch ein Merkmal, welches, wenn vorhanden, im Zusammenhang mit der Krankengeschichte meist eine sichere Diagnose zulässt: es ist nämlich der Verdauungstractus meist völlig leer von normalem Speisebrei, dafür aber angefüllt mit unverdaulichen Sachen, wie Steine, Holz, Haare anderer Hunde u. s. w.

Von Bedeutung ist die Vermehrung der Leukocyten in dem zirkulierenden Blute (Babes) und in dem Lungensaft an Tollwut gefallener Tiere (Courmont). Der Lungensaft gefallener Tiere weist im Mittel 46 % polynukleäre Leukocyten auf, während bei Lyssa der Leukocytengehalt im Mittel 85 % beträgt und bis zu 95 % gefunden wird.

Häufig wird Nephritis gefunden. Der Urin weist Eiweiß auf. Diagnostischen Wert sprechen einige Autoren den bei Herbivoren besonders in der Lyssa regelmäßig beebachteten Ausscheidungen von Zucker zu (Nocard, Rabieux & Nicolas). Acetonurie wurde festgestellt.

Jedenfalls sind am Charakteristischsten, wenn auch nicht stets absolut eindeutig, die feineren Veränderungen am Zentralnervensystem, auf die hier nur kurz eingegangen werden kann. v. Rátz fasst die Angaben Babes, dem in erster Linie das Verdienst zukommt, die feineren anatomischen Veränderungen, in Anschluss und in Weiterentwicklung der Arbeiten von Schaffer u. a., studiert und für die Diagnostik verwertet zu haben in folgenden Werten zusammen:

»Nach Babes ist die histologische Untersuchung des Markes der beißenden Tiere das beste Mittel zur raschen Diagnose der Wutkrankheit. Im Bulbus und im Marke der tollwutkranken Hunde liegen die chromatischen Substanzen des Zellprotoplasmas zentral oder peripherisch. Die Zellen zeigen vaskuläre Degeneration, oft Verschwinden der chromatischen Elemente und Verlust der Ausläufer. Die Zellkerne lassen progressive Veränderungen bis zum Verschwinden des Kernes erkennen. Die perivaskulären Räume sind erweitert, die Nervenzellen können embryonäre Elemente enthalten, sowie auch kleine, bräunliche, hyaline, teilweise metachromatische Körperchen, von einer blassen Zone umgeben. Manche Nervenzellen sind von embryonären Elementen ganz umgeben und erscheinen als Knötchen, die Babes als Wutknötchen bezeichnet. Auch die Blutgefäße zeigen Veränderungen im Bulbus, indem sie erweitert erscheinen und teilweise von Leukocytenthromben versperrt oder mit den Leukocyten ähnlichen Zellen erfüllt sind, die aber kleine, braune, metachromatische, hyaline Körnchen enthalten. Aus diesen thrombosierten Blutgefäßen entstehen oft Blutungen. Außerdem ist in gewissen Fällen die ganze graue Substanz von embryonären Zellen ganz infiltriert, so dass man eine akute Entzündung vor sich hat.«

Derartige Infiltrations- und Entzündungserscheinungen spielen sich nun nicht nur in dem Zentralnervensystem ab, sondern, wie es van Gehuchten

& Nelis zeigten, auch in den Ganglien des sympathischen Geflechtes. Als besonders charakteristisch sind von diesen Autoren die Veränderungen im Halsganglion bezeichnet worden. Kryjanowsky fand entsprechend ausgedehnte Veränderungen in den Nervenganglien des Herzens.

Für die Diagnose sind aber die verschiedenen Veränderungen des Nervensystems verschieden zu bewerten. An der diagnostischen Bedeutung der Babesschen Wutknötchen wird heute wohl kaum noch gerüttelt, wenn diese im einzelnen auch nichts ganz Spezifisches darbieten.

Der diagnostische Wert der Veränderungen der Halsganglien wird dagegen von vielen Seiten angezweifelt. So konnte Babes zeigen, dass an einem Hund, der die charakteristischen Veränderungen des Zentralnervensystems völlig ausgeprägt und in hohem Maße anfwies, nur minimale Veränderungen am Halsganglion nachweisbar waren. Wenn nun das Fehlen der Veränderungen bei Hunden, die an der Wut zu Grunde gegangen sind, auch sonst nicht beobachtet wurde, so ist es doch ganz sicher, dass, im Gegensatz zu den Babesschen Wutknötchen, während der ersten Perioden der Wut die Veränderungen in den Ganglien vermisst werden. So sagt denn auch Nocard, dass das Fehlen der Veränderungen bei einem nach dem Biss getöteten Hunde auch nicht das geringste beweist.

Von vielen Seiten ist dann darauf hingewiesen worden, dass diese Veränderungen auch sonst vorkommen. So hat sie Beck bei normalen Hunden gefunden, Vallée als Altersveränderungen bei Hunden.

Zu erwähnen wäre dann noch, dass Bosc bei Syphilis und Schafpocke im Zentralnervensystem Veränderungen fand, die denen der Wut ähneln, und ebenso Gobel in den Halsganglien in analoger Weise.

Das Virus und seine biologischen Eigenschaften.

Die Aetiologie der Lyssa kann heute noch nicht als aufgeklärt angesehen werden. Es ist selbstverständlich, dass in der bakteriologischen Aera zahlreiche Untersuchungen angestellt worden sind, um hier Licht zu schaffen; lag es doch auf der Hand, dass man es hier mit einem belebten und noch dazu sicher nicht allzu kleinen Lebewesen zu thun haben musste. Nichts aber von dem, was bis in die jüngste Zeit hinein als Wuterreger angesprochen wurde, konnte einer ernstlichen Kritik standhalten.

Ob neuere Untersuchungen, die von Negri in dem Golgischen Laboratorium angestellt sind, dazu berufen sind, das Dunkel, welches über dem Erreger der Tollwut liegt, zu lichten, erscheint unsicher. Bis jetzt sind nun aber Nachprüfungen von anderer Seite nicht erschienen, und es kann daher auch nur einfach über das von Negri Mitgeteilte berichtet werden, ohne dass es möglich ist ein kritisches Urteil zu fällen.

Negri fand in allen von ihm untersuchten Fällen von Tollwut, sowohl experimentellen wie natürlichen Infektionen, im Zentralnervensystem mit besonders reichlicher Konzentration in der Gegend des Ammonshorns, eigentümliche Gebilde, die er für Protozoën anspricht. Der Durchmesser dieser Gebilde schwankt zwischen 1—27 μ, doch sind mittlere Formen um 5 μ herum am häufigsten. Die Form dieser Gebilde ist rundlich, oval, elliptisch oder auch grob dreieckig mit abgerundeten Ecken; sie finden sich teils extra-, teils intracellulär.

Dieselben sind nicht strukturlose Massen. In ihrem Innern finden sich kleinere Gebilde, die sich im Schnitt schwächer färben, und durch ein glänzendes Aussehen auffallen. Man gewinnt den Eindruck, dass sie aus zwei Teilen bestehen, einem zentralen und einem peripheren, und dass sie von einer doppeltkonturierten Membran umgeben sind. Ihre Größe schwankt zwischen weiten Grenzen. In den größeren Formen finden sie sich in der Zahl von 20—30, in den kleineren Formen sind nur 2—4 vorhanden. Besonders schön sind sie auch in ihrer Struktur im ungefärbten Präparat zu sehen.

Wie schon erwähnt beobachtete NEGRI diese Gebilde im Schnitt und zwar bei Färbung nach MAN und im Zupfpräparat bei Essigsäurezusatz.

NEGRI stellte ferner fest, dass diese Formen nach der intraokulären Impfung von Kaninchen mit einem Virus, das die Kontrollen stets am 18.—19. Tage tötete, am 13.—14. Tage nachweisbar und am 15. Tage zahlreich vorhanden waren.

Derartige Gebilde finden sich nach NEGRI ausschließlich bei lyssakranken Tieren, niemals aber sonst. Thatsächlich gelang ihm dann auch die Stellung der Diagnose Wut auf Grund der diese Verhältnisse nur berücksichtigenden histologischen Untersuchung in einwandsfreier Weise anscheinend bei einem großen Material, welches ihm verschiedene Anstalten von denen ihnen zur experimentellen Feststellung eventuell vorhandener Wut eingesandten Hunden zur Verfügung stellten. Nur in vereinzelten Fällen bestand eine Differenz zwischen seiner Diagnose und der, welche das Impfexperiment gegeben hatten, und weiß NEGRI hier die Differenz durch besondere Umstände erklärlich zu machen.

Alles in allem scheinen diese Untersuchungen zum mindesten wohl beachtenswert zu sein, wenn man vorläufig selbstverständlich noch nicht wird umhin können, sich reserviert zu verhalten, und abzuwarten, was denn die Nachprüfungen bringen werden.

Da das Virus sich nun im Zentralnervensystem in einem Zustande findet, der dem einer Reinkultur vergleichbar ist, und wir in der diagnostischen Impfung ein so überaus feines Reagenz für das Vorhandensein des Virus überhaupt und in der schwankenden Inkubationszeit für eine eventuell teilweise Vernichtung oder Abschwächung des Virus haben, so ist dasselbe in seinen biologischen Eigenschaften aufs beste bekannt.

Was nun zunächst die Widerstandsfähigkeit des Virus gegen äußere Einflüsse anbetrifft, so ist dasselbe ziemlich resistent gegen die meisten Eingriffe. HEIM giebt folgende Uebersicht über die Widerstandsfähigkeit des Virus gegen Chemikalien, Wärme, Kälte u. s. w.

»Es vernichten die Virulenz:

Chemikalien.

1 prom. Sublimat binnen 2—3 Stunden (BABES).
1 proz. Karbolsäure » 2—3 Stunden (BABES).
5 proz. Karbolsäure, 1 proz. Kreolin, 10 proz. Kupfersulfat, 5 proz. Salicylsäure in 5 Minuten (DE BLASI & TRAVALI).
70 proz. Alkohol in 24 Stunden (CELLI).
Formalindämpfe in 15—45 Minuten (CATTERINA). Magensaft nach 24 stündiger Wirkung, abschwächend schon nach 13 Stunden (CENTANNI).

Kälte. Ist ziemlich unwirksam:

— 16° bis — 35° schaden der Virulenz nicht, schwächen sie höchstens ab. Das Mark einer bei — 10° bis — 25° aufbewahrten Kaninchen-

leiche fand JOBERT noch nach 10 Monaten virulent, ein bei — 4° bis 4° gehaltenes Virus erwies sich nach 5 Monaten infektionsfähig (VIALA). Eine bei — 4° aufbewahrte Suspension von dem Rückenmark eines Hundes war nach FROTHINGHAM sogar noch nach einem Jahr und 10 Monaten vollvirulent.

Wärme. Bei Luftabschluss und im Dunkeln hält sich die Virulenz:
bei 23° 28—33 Tage,
» 35° 20—22 Tage; sie erlischt aber
» 45° in 24 Stunden,
» 50° in 1 Stunde (CELLI),
» 52—58° in 1/2 Stunde (HÖGYES),
» 60° sehr schnell (ROUX).

Licht. KEMPNER fand Virus fixe nach einer 3wöchentlichen Reise, während der er es in Glycerin eingebettet bei sich geführt und etwa 20 Tage dem Licht und der Sonne ausgesetzt hatte, nicht mehr virulent im Gegensatz zu dem dunkel gehaltenen Kontrollmark.

Röntgenstrahlen. Sie töten nach den Versuchen von FRANTZIUS das Virus nicht ab, doch war eine Verlängerung der Inkubationszeit zu bemerken, wenn die Strahlen nicht weniger als eine Stunde eingewirkt hatten.

Fäulnis. Der Infektionsstoff hält sich länger in eingescharrten Kadavern, als in solchen die an der Luft faulen; die beobachtete Frist schwankte. Nach GALTIER bleibt die Virulenz in Kadaver 15 bis 45 Tage erhalten; TRAVALI & BRANCALEONE beobachteten während dieser Zeit eine fortschreitende Abnahme der Virulenz, dagegen will DI MATTEI in einem 8 Monate eingescharrt gewesenen Hundekadaver noch volle Virulenz gefunden haben.«

Von besonderem Interesse für die Lyssaimmunisierung ist die Widerstandsfähigkeit des Virus gegen erhöhte Temperaturen und gegen Glycerin, welches für Monate das Virus zu konservieren imstande ist. Da auf diese beiden Faktoren sich Methoden der Immunisierung aufbauen, soll eine ausführlichere Besprechung dieser Verhältnisse erst weiter unten gegeben werden.

Erwähnt sei dann noch die von BOKAI und SZILAGYI ermittelte stark abtötende Wirkung des Chlors, welches in ganz schwachen Lösungen das Virus augenblicklich vernichtet, und der Formoldämpfe (CATTERINA).

Das Virus hat ferner die Eigentümlichkeit mit fast allen bekannten Infektionserregern gemeinsam, dass es offenbar primär in seiner Virulenz schwankt und sich in ihr experimentell verändern lässt, und zwar lässt sich die Virulenz erhöhen wie auch abschwächen.

PASTEUR war der erste, dem es gelang, die Virulenz des Virus, wie sie sich in dem Zentralnervensystem eines an Lyssa zu Grunde gegangenen Hunde vorfindet, zu erhöhen. Das originäre Wutvirus wurde von PASTEUR das Virus der Straße oder auch kurz Straßenvirus genannt. Wird mit diesem Virus ein Kaninchen subdural infiziert, so erkrankt es in der Regel nach einer Inkubationszeit von 2—3 Wochen. Werden nun von diesem Tier systematische Weiterimpfungen an Kaninchen ausgeführt, so reduziert sich die Inkubationszeit immer mehr, um schließlich bei den ursprünglichen Versuchen PASTEURS nach der ca. 50. Passage sich auf 6 Tage zu verkürzen. Es sei hier übrigens bemerkt, dass HÖGYES zeigte, dass durch Verwendung kleinerer Tiere sich die Anzahl derselben zur Erzielung der herabgesetzten Inkubationszeit von 6 Tagen erheblich herabsetzen lässt. Noch schneller kommt man zum Ziele, wenn man nach dem Vorgang von BABES das Virus des Hundes

1 mal durch Kaninchen, und dann 1—3 mal durch Meerschweinchen schickt. Dieses Virus, welches sich nicht weiter steigern lässt, sondern welches diese Inkubationszeit nun konstant beibehält, nannte PASTEUR im Gegensatz zu dem Straßenvirus Virus de passage oder Virus fixe.

Andererseits lässt sich das Virus aber auch abschwächen. So zeigte PASTEUR, dass bei fortgesetzten Passagen durch Affen schon in der 3. Generation die Inkubation des Virus, an Kaninchen geprüft, sich erheblich verlängert hat. Ebenso schwächt ab bezw. vernichtet das Virus die Passage durch Hühner (KRAUS).

Sehr merkwürdig ist die von CELLI & ZUPPI mitgeteilte Thatsache, dass Straßenwut bei Impfung von Hund zu Hund allmählich an Virulenz verliert, so dass von der 10. Passage schon nicht mehr rasende Wut erzeugt wird, und schließlich die Infektiosität des Virus überhaupt erlischt.

PASTEUR teilte dann mit, dass die Virulenz durch Austrocknen im Sinne einer Abschwächung verändert wird. Auch zeige Virus, das dem Einfluss der Fäulnis oder von Desinfizientien ausgesetzt war, eine verlängerte Inkubationszeit. Bei der Trocknung und in manchen anderen Fällen handelt es sich aber offenbar nicht um eine Abschwächung des Virus, sondern nur um eine Verminderung der unbekannten Wuterreger. Das beweisen vor allem Versuche von HÖGYES mit verdünntem Virus.

HÖGYES zeigte nämlich, dass eine »Abschwächung« im Sinne der von PASTEUR durch Austrocknen erzielten sich auch sehr einfach dadurch erreichen lässt, dass vollvirulentes Wutgehirn systematisch verdünnt wird. Verdünnungen im Verhältnis 1 : 10000 erweisen sich bei subduraler Infektion als nicht mehr infektiös, Verdünnungen 1 : 5000 töten nur einen Teil der Tiere, und wenn man Konzentrationen von 1 : 1000—1 : 250 verimpft, so erhält man Tollwut mit abgestufter Inkubationszeit, je nach dem Konzentrationsgrade des verimpften Virus. Dass hier nun aber keine Virulenzabschwächung des Virus eingetreten war, das beweist der Umstand, dass bei Weiterimpfung das Virus mit der richtigen Inkubationszeit des vollvirulenten zu töten imstande ist. Dieser letztere ausschlaggebende Vorgang tritt natürlich immer dann ein, wenn nur eine solche scheinbare Abschwächung vorliegt. Diese Angaben würden dafür sprechen, dass in solchen Fällen, also auch bei der Trocknung nach PASTEUR, es sich nicht um eine Virulenzabschwächung, sondern nur um eine Verminderung der Menge des Wuterregers handelt, und die verlängerte Inkubationszeit weiter nichts ist, als der Ausdruck einer schwachen Infektion mit sehr wenig Virus.

Zu den wenigen Ausnahmen, bei welchen thatsächlich Abschwächung vorliegt, gehören die von TIZZONI & CENTANNI, von BABES & TELASESCU durchgeführten systematischen Versuche der Beeinflussung des Virus durch den Magensaft. Hier ist nicht nur die Inkubation bei den mit einem so behandelten Virus infizierten Tieren eine verlängerte, sondern es zeigen auch die weiteren Passagen, dass eine thatsächliche Abschwächung eingetreten ist.

Auf die Abschwächung bezw. die Vernichtung des Wutvirus durch das Serum immuner und nicht immuner Tiere sei an dieser Stelle noch nicht weiter eingegangen, da diese Thatsachen zu eng mit der Frage der Immunität selbst verknüpft sind.

Ein gewisses Licht auf die Größe des Erregers werfen die Untersuchungen von REMLINGER & RIFFAT BEY. Diese Autoren zeigten, dass das Virus Filter von gewisser Korngröße passiert. So geht es, aller-

ings nur unvollkommen, durch Filter Berkefeld V, während es Chamber-.nd F und Berkefeld W und N nicht passiert. Diese gewisse Filtrier-ırkeit des Virus ist durch SCHÜDER bestätigt, der hierin übrigens einen ›wichtigen Einwand gegen die Untersuchungen NEGRIS sieht. Die öglichkeit der Filtration des Virus ist übrigens, wie REMLINGER zeigte, raktisch von Wichtigkeit, weil es so sicher gelingt, hochfaule Gehirne ›rimpfbar zu machen.

Die Fortpflanzung des Virus im Organismus.

Es kann als ganz sicher und feststehend angenommen werden, dass e Verbreitung des Wutvirus in erster Linie durch die Nervenbahnen attfindet. Diese Anschauung ist durch eine große Menge von That-ıchen gesichert worden, die vornehmlich auf den Experimenten von ASTEUR und DI VESTEA & ZAGARI beruhen. Die beweisenden That-ıchen seien wie folgt zusammengefasst.

1. Durch Injektion von Virus in die Nerven lässt sich mit Sicherheit 'ut erzeugen (BABES, DI VESTEA & ZAGARI), ja es genügt sogar, dass e Schnittfläche von größeren Nerven mit etwas Wutgehirnemulsion ıgefeuchtet wird (HÖGYES).

2. Bei Impfungen in den Nervus ischiadicus beginnen die Lähmungs-:scheinungen am Bein der Infektion, die spinalen Symptome gehen den ›rebralen voraus und umgekehrt bei Impfung in der vorderen Extremität ›I VESTEA & ZAGARI).

3. Auch bei subduraler Infektion zeigen sich die Nerven überhaupt ?ASTEUR) oder doch mindestens an ihrer Austrittsstelle aus dem Rücken-ıark (BABES) infektiös.

4. Wird in den Ischiadicus geimpft, so wird das Lendenmark früher irulent als die Medulla oblongata (DI VESTEA & ZAGARI).

5. Wird bei Impfung in den Ischiadicus dieser zentral durchschnitten nd kauterisiert, tritt häufig keine Infektion ein (DI VESTEA & ZAGARI).

6. Wird bei Infektion in die untere Extremität das Rückenmark urchschnittten und stückweise reseziert, so wird nur das Mark unter-alb der Durchtrennung virulent gefunden, das verlängerte Mark ist frei ›m Virus (DI VESTEA & ZAGARI).

7. Bei Fällen von Lyssa humana finden sich die schwersten ana-mischen Läsionen des Rückenmarkes in der Gegend des Lendenmarkes, enn die Infektion an der unteren Extremität erfolgte, und bei Infektion ›n der oberen Extremität in der Eintrittsstelle der hier in Betracht ›mmenden peripheren Nerven (SCHAFFER).

8. Das Virus geht von der infizierten Seite durch das Zentralnerven-'stem in langsam verlaufenden Fällen auf die Nerven der anderen ›ite des Körpers über, so dass diese sich virulent erweisen, während e Nerven der infizierten Seite ihre Virulenz bereits eingebüßt haben. ı akut verlaufenden Fällen sind nur die Nerven an der Seite der In-ktion virulent (ROUX).

9. Injektion des Virus an möglichst nervenfreien Stellen führt bei ermeidung von Verletzung größerer Nervenstämme nicht zur Infektion. › ist eine rationell ausgeführte Infektion von Virus in die Bauchhöhle B. selbst in den größten Dosen ungefährlich (HELMANN, MARX).

10. Blut von wutkranken Tieren ist stets unvirulent. In der Lymphe und den Lymphdrüsen fand HELMANN niemals, ROUX in den Lymphdrüsen in ganz vereinzelten Fällen das Virus.

11. Eine Infektion von der Blutbahn aus gelingt zwar leicht bei Hunden und Kaninchen, dagegen ist bei den Herbivoren, die an und für sich mindestens ebenso empfänglich für das Virus, wie die Hunde sind, eine Infektion durch intravenöse Applikation des Virus nicht möglich (GALTIER, NOCARD, ROUX u. a.).

Aus allen diesen Gründen geht mit Sicherheit hervor, dass die Leitung des Virus durch die Nervenbahnen zum Zentralnervensystem nicht nur erfolgen kann, sondern die Regel ist. Diese erklärt dann wohl auch mit die Länge der Inkubationszeit und vor allem die prognostisch nach der größeren oder kleineren Entfernung vom Zentralnervensystem so verschieden zu bewertenden Infektionsstellen.

Dass aber unter Umständen wenigstens eine teilweise und zeitweise Fortleitung des Virus auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen sehr wohl denkbar ist, ist natürlich nicht zu bestreiten. Dass eine solche Verbreitung wohl dann sicher eintritt, wenn es sich um künstliche Infektionen so z. B. mit mehreren Kubikcentimetern Emulsion in die Rückenmuskulatur eines Kaninchens handelt, bedarf keiner weiteren Worte, denn man kann die Resorption und das Verschwinden der deponierten Massen verfolgen. Verfasser kann es aber nicht als zutreffend bezeichnen, wenn versucht wird (SCHÜDER) aus Resultaten, die solche Versuche ergeben, einen Schluss auf den normalen Verbreitungsmodus des Virus zu ziehen.

Dass eine Verschleppung des Virus durch den Blutstrom eintreten kann, ist, wie schon oben erwähnt, dadurch allein bewiesen, dass es möglich ist manche Tierarten durch intravenöse Injektion zu infizieren. Eine weitere Stütze findet diese Anschauung vielleicht auch in den Versuchen, das Virus am Ort der Infektion durch Aetzen oder Brennen zu vernichten. So zeigte BABES, dass es bei Infektion von Hunden in Kopfwunden nur durch Ausbrennen spätestens 5 Minuten nach der Injektion gelingt, diese zu retten. Dass es sich hier aber möglicherweise doch auch nicht um einen schnellen Transport auf dem Wege des Blut- oder Lymphstrom handelt, dafür sprechen vielleicht analoge Experimente anderer Autoren. HELMANN stellte fest, dass Kaninchen, die durch subkutane oder intramuskuläre Injektion des Virus in den Schwanz infiziert worden waren, noch durch eine 11—20 Stunden später erfolgende Amputation desselben gerettet werden konnten. BOMBICI & CALABRESE kamen zu ähnlichen Resultaten bei intraokulärer Impfung gleichfalls am Kaninchen. Wurde das Auge innerhalb der ersten 24 Stunden enukleïert, so wurden die Tiere gerettet, zum Teil sogar noch bei Entfernung des Auges nach 36 Stunden.

Angesichts dieser verschiedenen Befunde wird man gut thun, sich bis zu einem gewissen Grade auf den Standpunkt von HÖGYES zu stellen, der eine doppelte Leitung, sowohl durch die Nerven wie auf dem Wege des Gefäßsystems annimmt, allerdings mit der Einschränkung, dass sicher in den allermeisten Fällen nur die Nervenleitung eine Rolle spielt, und dass diese es zum großen Teile ist, welche das pathologische Bild der Lyssa bedingt.

Die experimentelle Wut und die Methoden der Wutübertragung.

In erster Linie handelt es sich um die Wut des Kaninchens. Die perimentelle Wut, wie man sie an Hunden oder anderen Haustieren rvorruft, weicht in nichts natürlich von den Symptomen ab, wie sie natürliche Infektion ergiebt.

Die Wut der Kaninchen verläuft in der Regel unter dem Bild der llen Wut; ganz besonders trifft dies zu für die durch Virus fixe eugte Wut, während bei Impfung mit Straßenwut auch rasende Wut tritt, und dann solche Tiere auch aggressiv werden und Bissverzungen hervorrufen. Da es sich naturgemäß hier immer nur um Verzungen handelt, die in Laboratorien vorkommen, und die dann sofort Behandlung genommen werden, sind Uebertragungen von Wut durch ninchen auf Menschen nicht beobachtet worden.

Die Inkubationszeit der Straßenwut wird von allen Autoren als eine ht schwankende angegeben, entsprechend einmal der natürlichen riabilität der Virulenz, dann aber auch bezüglich der Menge des r Infektion benutzten Virus. Bei subduraler Infektion ist letztere nahezu gleich anzusehen, da stets mit einem großen Multiplum der fach tödlichen Dose geimpft wird. Hier schwankt die Inkubation in r Regel zwischen 2—3 Wochen, doch werden sowohl erhebliche Verrzungen beobachtet (SCHÜDER in einem Fall 9 Tage) wie auch ebenso zessive Verlängerungen (Verf. konnte in einem Fall eine Inkubationst von fast einem Vierteljahr konstatieren). Immerhin sind solche von r Regel abweichenden Inkubationen bei subduraler Infektion recht ten. Dass die Quantität des Impfstoffes in Verbindung mit dem Ort r Impfung die Inkubation bedeutend beeinflusst, zeigte KONRÁDI. eser Autor impfte 3 Kaninchen am skarifizierten Oberschenkel mit rotissaft eines tollen Hundes. Diese gingen an Lyssa zu Grunde ch 186, 217 bezw. 313 Tagen!

Zu Beginn der zweiten Woche stellt sich bei normalem Wutverlauf von 3 Wochen, wie BABES feststellte, ein prämonitorisches Fieber ein. Die ten sichtbaren Zeichen bestehen in einer eigentümlichen Veränderung der ysiognomie der Kaninchen, die kaum zu beschreiben ist, und nur durch den blick und das Beobachten vieler Fälle erlernt werden kann. In der Regel ten dann Lähmungen der hinteren Extremität zunächst in ganz leichter eise auf. Der Gang der Tiere ist taumelnd und sie lassen sich leicht umrfen. Dann kommt ein Stadium der Erregung, welches meist sich nur in ier gewissen Unruhe und in Kieferkrämpfen zeigt, gelegentlich aber, wie merkt, zu Wutanfällen führt. Die Lähmungen schreiten weiter fort, es mmt zu einer vollständigen Parese der hinteren Gliedmaßen, so dass die ere sich nur noch kriechend fortbewegen können, bis schließlich auch die hmung die vorderen Extremitäten ergreift und die Tiere nach 4—5tägiger ankheit in einer sich meist lang hinziehenden Agone zu Grunde gehen. r Verlust an Körpergewicht ist ein enormer, die Hälfte des Tieres betragend ÖGYES). In manchen Fällen ist das Bild insofern abweichend, als die erste hmung die vorderen Gliedmaßen ergreift, und sehr bald Opisthotonus eintt, der sonst erst beim Ende der Krankheit sich einstellt.

Bei Impfungen mit Virus fixe tritt das Fieber schon in der ersten Hälfte s 4. Tages ein (HÖGYES), am 6. Tage gewöhnlich treten die nervösen Ereinungen, Erregtheit und dann beginnende Lähmung auf, am 7. Tage ist

das Krankheitsbild voll entwickelt, und liegen die Tiere bereits völlig gelähmt auf der Seite. Der Tod erfolgt gewöhnlich nach 3tägiger Krankheit.

Dass sich bei Vögeln Wut erzeugen lässt, haben, in Bestätigung der alten Untersuchungen GALTIERS und PASTEURS, KRAUS & CLAIRMONT gezeigt. Sowohl durch Straßenwut wie durch Virus fixe lässt sich bei Hühnern, Gänsen, Enten und jungen Tauben Wut erzeugen. Raben, Falken und alte Tauben sind refraktär, doch lassen sich alte Tauben durch Hungernlassen empfänglich machen.

Die Inkubation ist verschieden, 10—14 Tage und darüber betragend. Die Krankheit verläuft als paralytische Wut, fängt mit Ataxie, dann Paresen an und endigt mit Paralyse der Extremitäten und des Halses. Die Krankheit endet meist nach 14 Tagen mit dem Tode, doch kommt in seltenen Fällen unter allmählichem Rückgang der Erscheinungen Spontanheilung vor.

Die **Methoden der Wutübertragung** auf Kaninchen sind sehr verschieden, und zwar kommen vorzüglich folgende in Betracht.

1. Die subkutane Impfung.
2. Die intramuskuläre Impfung.
3. Die intraokuläre Impfung.
4. Die Impfungen in das Zentralnervensystem:
   a) subdurale Impfung,
   b) intracerebrale Impfung:
      α) vom Schädeldach aus,
      β) von Auge und Nase aus,
   c) intracerebrale (lumbale) Impfung.

Ueber die subkutane Impfung ist nichts weiter zu sagen. Die Technik ist selbstverständlich; da aber der Erfolg kein sicherer ist, so ist sie im allgemeinen zu verwerfen.

Die intramuskuläre Impfung wird am besten durch Injektion in die lange Rückenmuskulatur ausgeführt. GALTIER hält sie nicht für absolut sicher, doch muss Verfasser dem widersprechen. Sie ist von ihm in einer sehr großen Anzahl von Fällen angewandt worden, und hat stets die Erkrankung herbeigeführt. Allerdings gab Verfasser stets eine sehr große Menge Gehirnemulsion, 3—5 ccm zu beiden Seiten der Wirbelsäule. In dieser Form ist sie sicher, und kann besonders dem Praktiker für etwaige diagnostische Impfungen warm empfohlen werden. Sie bietet überdies den Vorteil, dass auch schon angefaultes Material, was subdural sicher Meningitis erzeugen würde, entweder so oder nach Zusatz von Karbol verwandt werden kann. Bei letzterer Methode ging Verfasser so vor, dass er die Verreibung des zur Impfung dienenden Gehirns an Stelle von Kochsalzlösung oder Bouillon mit 1 proz. Karbollösung vornahm, und dann die Emulsion 24 Stunden im Eisschrank stehen ließ.

Die intraokuläre Impfung ist gleichfalls sehr einfach auszuführen. Man fixiert das Auge durch Fassen des Musculus rectus superior mit einer Pinzette. Dann sticht man die Kanüle der mit der Emulsion gefüllten Spritze mit einem kurzen Ruck durch die Cornea hindurch, lässt einige Tropfen des Kammerwassers abfließen, setzt nun die Spritze auf und injiziert langsam die Kammer wieder anfüllend nach. JOHNE und KRAUS sprechen diese Methode als völlig sicher bei Virus der Straße wenigstens an, während sie NOCARD überhaupt für nicht zuverlässig hält. Sicher ist, dass sie bei Anwendung von Virus fixe häufig nicht zur Infektion führt.

Ist das Material verfault, so verbietet sich die intraokuläre Injektion, da dann in der Regel eine Panophthalmie, die durch sekundäre Sepsis zum Tod führt, eintritt.

Das günstige Urteil von JOHNE, der keinen Grund für die grundsätzliche Bevorzugung der intrakraniellen Impfung anerkennt, rechtfertigen übrigens seine eigenen Mitteilungen nicht. So berichtet z. B. dieser Autor über die im Jahre 1902 in seinem Institut vorgenommenen diagnostischen Impfungen wie folgt:

»Ausschließlich intraokulär wurden 29 der eingesandten Hundegehirne verimpft. In 6 Fällen blieben beide Impftiere lebend, in 15 Fällen starben beide an Wut, in 8 Fällen nur 1, während das andere am Leben blieb.« (Im Original nicht gesperrt gedruckt.)

Rechnet man die 6 Fälle à 2 Tiere in denen beide am Leben blieben ab, so verbleiben 46 Tiere die sicher mit Wut geimpft waren. Von diesen erkrankten 38 = 83%, während 8 = 17% am Leben blieben. Wenn überhaupt und gar 17% der Tiere ausfallen können, so ist nach Ansicht des Verfassers nicht die Garantie gegeben, dass von 2 geimpften Tieren stets mindestens 1 an Wut erkranken muss. Diese Erfahrungen sprechen also wohl im Sinne NOCARDS und lassen die intrakranielle Impfung als der intraokulären bei weitem überlegen erscheinen.

Die erste Stelle wird immer die Impfung in das Zentralnervensystem und zwar die ursprüngliche PASTEURsche Methode der subduralen Impfung und die sie in etwas modifizierende intracerebrale von ROUX einnehmen.

Die Technik ist für Kaninchen und mutatis mutandis für andere Tiere die folgende:

Nach Fixierung des Tieres, die am schnellsten und einfachsten auf dem MALASSEZschem Brett erfolgt, wird die Kopfhaut neben der Mittellinie des Kopfes von der Höhe des hinteren Augenwinkel bis zur Höhe des Ohrensatzes gespalten. Durch Kratzen mit dem Messer oder einem Schaber wird der Knochen vom Periost entblößt. Die Anbohrung des Schädels geschieht, wenn Trepanation beabsichtigt wird, wie solche bei der subduralen Impfung erforderlich ist, am besten mit einer Handtrephine von einem Kronendurchmesser von 6 mm. Schwerfällige komplizierte Instrumente, wie sie von mancher Seite hier angewandt werden, bieten nur Nachteil. Sehr bequem ist die ganze Manipulation, wenn man sich zweier Trephinen bedient, von denen nur eine mit dem zentralen Metalldorn armiert ist. Sobald die Krone gefasst hat, wird gewechselt und die Ausbohrung mit der dornlosen Trephine vollendet. Mit einem Häkchen kann man das ausgebohrte Stück entfernen, wenn es nicht gleich von selbst folgen sollte. Die Injektion erfolgt mit einer PRAVAZschen Spritze, die mit einer gebogenen Kanüle armiert ist. Diese wird zwischen Dura und Gehirn nach vorn etwas geschoben, und es werden unter langsamen Druck ca. 0,2 ccm injiziert. Der Ueberschuss fließt dann beim Herausziehen der Kanüle ab. Die Wunde wird mit einigen Nähten geschlossen und kollodiert. Achtet man einigermaßen auf die Regel der Aseptik und Antiseptik, so wird man niemals die in älteren Schilderungen so gefürchteten meningealen Eiterungen erleben. Verfasser kann sich nicht entsinnen unter mehr als 1000 Impfungen, sobald frisches steriles Material zur Anwendung kam, wie es bei allen Injektionen von Virus fixe der Fall ist, derartige Zufälle erlebt zu haben.

Einfacher als diese für den einigermaßen Geübten alles in allem höchstens 3 Minuten in Anspruch nehmende kleine Operation ist die intracerebrale schließlich auch nicht. Man geht hier so vor, dass man mit einem Drillbohrer die Lamina externa des Schädels anbohrt und dann mit der Kanüle den Rest des Knochens durchstechend direkt in das Gehirn geht und einige Tropfen injiziert.

Trotzdem so wahrlich kein Bedürfnis vorlag diese Methoden der direkten Gehirnimpfungen zu modifizieren, ist doch kürzlich eine weitere Abänderung vorgeschlagen und zwar von Dawson und etwas später von Oschida. Diese Autoren injizieren durch das Foramen opticum in das Gehirn. Verfasser vermag bei diesen Methoden keinen Vorteil zu erblicken, wohl aber den Nachteil, dass der Ungeübte sicher und der Geübte vielleicht gelegentlich nicht in das Gehirn kommt. Weniger Zeit als die anderen Methoden nimmt diese auch kaum in Anspruch.

Dasselbe gilt von der von der Nase aus auszuführenden Impfung, die Salomon vorschlug.

Schließlich hat Lebell noch eine Methode der intravertebralen Impfung publiziert. Verfasser hat diese Methode bereits einige Jahre vor Lebell beim ersten Auftreten der Quinckeschen Lumbalpunktion angewandt, sich aber bald von ihr abgewandt, da auch sie nur Nachteile und keine Vorteile bietet. Dass sie als solche aber sicher ist, kann Verfasser bestätigen.

Die Technik ist sehr einfach und bietet jedenfalls nicht die Schwierigkeit, die Salomon bei ihr gefunden hat. Man muss thatsächlich unter allen Umständen zwischen zwei Wirbel kommen und fühlt ganz genau, wenn sich die Spitze der Kanüle frei im Wirbelkanal bewegt. Lebell empfiehlt zwischen die Lendenwirbel zu injizieren; Verfasser hat es für sicherer gehalten, um jede Verletzung des Rückenmarkes, die zu Lähmungen führt, zu vermeiden, zwischen die Kreuzbeinwirbel zu injizieren. Verfasser hat übrigens mehrfach bei Versuchen mit Straßenwut — mit Virus fixe sind keine von ihm angestellt worden — beobachtet, dass die Inkubation im Vergleich zu gleichzeitig mit demselben Virus subdural injizierten Kaninchen verlängert war.

Straßenvirus und Virus fixe.

Für die ganze Frage der Schutzimpfung und der Erzeugung der experimentellen Immunität überhaupt ist die Unterscheidung von Straßenvirus und Virus fixe von fundamentaler Bedeutung. Es sind schon weiter oben diese Begriffe erläutert, und so sei hier nur nochmals darauf hingewiesen, dass unter Straßenvirus das in der Natur vorkommende bezeichnet wird und unter Virus fixe ein Virus, welches durch systematische Passagen so weit gebracht ist, dass es Kaninchen nach subduraler Infektion konstant am 6.—7. Tage erkranken lässt.

Wenn wir den Unterschied dieser beiden Modifikationen ein und desselben Virus ins Auge fassen, so ist derselbe zunächst ein gradueller. Das Verhalten der geimpften Tiere lässt ohne weiteres den Schluss zu, dass sich die Virulenz des Erregers steigern lässt und zwar bis zu einer nicht zu überschreitenden Grenze.

Diese Virulenzsteigerung ist eine generelle. Es vermag das Virus fixe bei intrakranieller Infektion alle Tiere stets mit einer erheblich kürzeren Inkubation zu töten, als es das Virus der Straße thut. Seine

Virulenzsteigerung ist also eine ganz allgemeine und nicht nur einseitig auf Kaninchen gerichtete.

Die pathologische Anatomie der Wut lehrt, dass die Wutsymptome durch schwere Schädigungen nervöser Zentren hervorgerufen werden, welche im einzelnen nichts Spezifisches darbieten, sondern bei einer Reihe von Intoxikationen, so z. B. bei denen mit Tetanus- und Botulismusgift, in ähnlicher Weise vorkommen. Die Summe der geschädigten Zellen bedingt die immer schwerer werdenden Symptome der Krankheit und den Tod. Da man nun bei gleicher Impfung — wir wollen hier nur die intrakranielle annehmen — stets bei Virus fixe einen früheren Tod als bei Straßenwut erhält, so geht daraus doch wohl zunächst hervor, dass das von dem modifizierten Wuterreger des Virus fixe produzierte Gift ein intensiveres oder reichlicher erzeugtes ist, als wie es das des Erregers der Straßenwut sein muss. Ob es sich um stärkeres Gift oder mehr Gift handelt, das lässt sich natürlich nicht entscheiden, denn wissen wir doch von allen bekannten Bakteriengiften, dass sich auch mit an und für sich schwächeren Giften dieselben Symptome erzeugen lassen, wenn man einfach größere Dosen zum Versuch nimmt. Am nächsten liegt wohl die Annahme der Produktion eines energischer wirkenden Giftes.

Einen ferneren Unterschied wollen Kraus, Keller & Clairmont auf Grund vieler Versuche festgestellt haben. Diese Autoren impften Kaninchen, mit genau bestimmten gleichen Mengen Virus, intrakraniell und stellten dann fest, dass im allgemeinen bei Virus-fixe-Impfungen das Virus sich früher als bei Impfung mit Straßenwut im verlängerten und im Lendenmark nachweisen ließ. »Nach subduraler Infektion mit Virus fixe ist die Medulla bereits am 3. und 4. Tage infektiös, hier (Straßenwut) nicht vor dem 6. Tage, gewöhnlich später, sogar erst am 10. Tage.« Soweit ersichtlich sind diese Autoren der Ansicht, dass in dieser verschiedenen Fortpflanzungsgeschwindigkeit der einzige Unterschied zwischen den beiden Modifikationen des Wutvirus liegt.

Gegen diese Versuche hat nun Schüder beachtenswerte Einwände erhoben. Schüder kommt auf Grund der besprochenen Arbeit zu folgenden Schlüssen:

»1. Beim Virus fixe schwankt die Vermehrungs- bezw. Fortpflanzungsgeschwindigkeit zur Medulla zwischen 1 und 5 Tagen.

2. Beim Straßenvirus beträgt diese Schwankung 6—11 Tage.

3. Zwischen dem Straßenvirus und dem Virus fixe betragen diese Schwankungen 1 (5 und 6 Tage) bis 6 (5 und 11 Tage) Tage.«

Danach sind also die Differenzen sehr gering, geringer als bei den einzelnen Impfungen mit dem Virus selbst. Außerdem macht Schüder darauf aufmerksam, dass ein Transport durch den Liquor cerebrospinalis und die Blut- und Lymphflüssigkeiten nicht auszuschließen ist, ganz besonders nicht durch ersteren, in welchem sich nach Högyes das Virus vermehren könne.

Schüder giebt der schon vor Jahren vom Verfasser betonten Ansicht Ausdruck, dass der fundamentale Unterschied in der Giftproduktion zu sehen sei. Verfasser neigt sich trotz dieser an und für sich richtigen Einwände doch der Ansicht zu, dass auch diese kleinen Differenzen, die thatsächlich bestehen, für eine vermehrte Fortpflanzungsgeschwindigkeit sprechen. Vielleicht wird man besser statt Fortpflanzungsgeschwindigkeit Vermehrungsfähigkeit, wie es auch schon Schüder thut, setzen und es würde ein solcher Unterschied sich zwanglos den bei anderen Mikroben bekannten Verhältnissen anreihen.

Verfasser ist der Ansicht, dass diese sicher bestehende Differenz in der Giftproduktion und die höchstwahrscheinlich größere Vermehrungsenergie des Virus fixe dem der Straße gegenüber nicht die einzigen die beiden Arten des Virus unterscheidenden Momente sind, sondern, dass in erster Linie die Betrachtung der Lyssaschutzimpfung in zwingender Weise dazu führen müsse, noch eine weitere wichtige Verschiedenheit anzunehmen.

Betrachten wir zunächst die Differenzen, welche die Impfungen mit Straßenwut und Virus fixe beim Menschen ergeben. Von den mit dem Virus der Straße infizierten Menschen erkrankten rund 10 % und zwar auch solche, bei denen die Infektion eine minimale war, wie nach Lecken eines tollen Hundes an einer Schrunde oder nach einem kleinen Riss bei einer Obduktion. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Impfung mit Virus fixe. Solche sind in geradezu unendlich großer Zahl gemacht worden, ohne dass ein sicher beglaubigter Fall von Impfwut vorgekommen ist. Dabei ist in vielen Fällen von vornherein, in noch mehr zu einer ganz frühen Zeit der Behandlung, in den ersten Tagen virulentes Material zur Injektion in großen Quantitäten benutzt worden. Wenn sich nun auch in diesen Fällen theoretisch konstruieren ließ, dass durch Deponierung des Stoffes an ungünstige, nervenarme Stellen die Gelegenheit zur Infektion nicht gerade groß war, so wird doch kein Mensch dem widersprechen wollen und können, dass sehr oft auch bei der Schutzimpfung Nerven verletzt und Venen angestochen sind. Wenn nun trotz alledem Impfwut niemals konstatiert ist, so kann dies doch unter allen Umständen nur so gedeutet werden, dass das primär für den Menschen, wenn auch nicht allzu hoch, so doch immerhin noch erheblich virulente Virus der Straßenwut durch die Ueberführung in das Virus fixe wenigstens bei der für die Schutzimpfung gewählten subkutanen Einverleibungsweise an Infektiosität abgenommen hat.

Wie verhält sich nun das Virus den Tieren gegenüber? Dass es bei intrakranieller Einverleibung schneller tötet und sicher wirkt, das haben wir bereits gesehen. Bestehen hier aber, wenigstens bei einigen Tierarten, Unterschiede experimentell, die denen ähnlich oder gleich sind, wie wir sie beim Menschen in Anbetracht der Thatsachen der Schutzimpfung annehmen müssen?

Das ist wohl für die Hunde zunächst unbestreitbar. So berichtet, um nur einige Beispiele zu nehmen, Babes über Versuche an Hunden wie folgt:

Es wurden 8 Hunde mit subkutanen Injektionen großer Dosen Straßenwut und ebensoviel mit denselben Mengen Virus fixe behandelt. Von den mit Straßenwut behandelten starben 4, während von den mit Virus fixe infizierten Hunden nur 2 an Lyssa zu Grunde gingen. Babes sieht diese Versuche nicht als stichhaltig an, da das Resultat von der schwer kontrollierbaren Art und Stelle der Impfung abhängen könne. Verfasser glaubt, dass solche Einwände bei einem so ausgezeichneten Experimentator, wie es Babes auf dem Gebiete der Hundswut ist, nicht ins Gewicht fallen, besonders wenn sich diese Ergebnisse mit denen anderer absolut einwandfreier Autoren decken. So giebt Helman an, dass es überhaupt kaum möglich ist, Hunde mit Virus fixe vom Unterhautbindegewebe aus zu infizieren.

Dass auch für Kaninchen diese Differenzen dann zutreffen, wenn man nur nicht intrakranielle Impfung anwendet, zeigt auch eine Notiz

von KRAUS, KELLER & CLAIRMONT. Diese Autoren fanden, wie auch Verfasser, die intraokuläre Impfung bei Kaninchen mit Virus fixe unsicher, während sie entsprechend den Untersuchungen von JOHNE diese Impfung für Straßenwut als absolut sicher empfehlen. Also auch beim Kaninchen besteht unter Umständen eine größere Infektiosität der Straßenwut als sie das Virus fixe hat!

Schließlich seien noch einige Affenexperimente des Verfassers erwähnt, die aus äußeren Gründen leider nur an 5 Tieren angestellt werden konnten. Verfasser impfte ein Javaäffchen mit 2 ccm Straßenwut intramuskulär, und es erkrankte dieses nach 9 Tagen. 2 andere Affen, die 2 und 4 ccm Virus fixe intramuskulär erhalten hatten, blieben gesund. Von 2 ferneren intraokulär mit Virus fixe geimpften Affen erkrankte einer nach 10 Tagen, während einer nach 2 Monaten und 3 Tagen — er ging dann aus anderen Gründen ein — von Wut verschont war. Hier ist also sogar die so sicher wirkende intramuskuläre Infektion, bei welcher sonst niemals, wie hin und wieder bei der subkutanen, Misserfolge auftreten, reaktionslos vertragen worden und die intraokuläre erwies sich als unsicher!

Wenn dies auch nur wenige Experimente sind, so beweisen sie, dass bei Tieren ebenso, wie es beim Menschen sein muss, ein Unterschied zwischen den beiden Modifikationen des Virus auch in dem verschiedenen Grade der Infektiosität besteht. Daraus resultiert, nach Ansicht des Verfassers, dass das Virus fixe, wenn es nicht durch die Impfung (intrakraniell) oder durch besondere Zufälle (Verschleppung auf dem Wege der Lymph- und Blutbahnen) direkt in das Zentralnervensystem oder wenigstens in größere Nervenstämme gelangt, sondern den normalen keimvernichtenden Kräften des Organismus ausgesetzt ist, diesen leichter unterliegt als das Straßenvirus. Beim Menschen wird es unter diesen Bedingungen sogar stets vernichtet. Kommt es dagegen ungefährdet ins Zentralnervensystem, so wird den vernichtenden Kräften der Körperflüssigkeiten durch den exzessiv günstigen Nährboden die Wage gehalten, und es kann die Vermehrung und Giftproduktion ungehindert von statten gehen.

Ein solches Verhalten ist denn auch durchaus kein Novum, und z. B. mit dem der Tetanussporen im Organismus zu vergleichen. Werden diese rein als solche injiziert, so eliminiert sie, ohne dass sie zum Auswachsen gelangen können, der Organismus. Giebt man ihnen einen Nährboden, wie Gehirnbrei, mit oder schafft man ihnen einen, indem man am Ort der Injektion Zellen durch mechanische oder chemische Mittel zerstört (gleichzeitige Einführung eines Holzsplitters oder von Milchsäure u. s. w.), so lässt das gute Nährmedium eine so intensive Auskeimung und Vermehrung zu, dass der Organismus mit dem ihm an der Infektionsstelle zur Verfügung stehenden normalen Schutzstoffen machtlos ist.

Fassen wir zusammen, so ergeben sich aus der experimentellen Pathologie der Wut und den Erfahrungen der Schutzimpfung drei Punkte, in denen sich Virus fixe und Virus der Straße unterscheiden.

1. Das Virus fixe produziert reichlicher oder ein stärkeres Gift als das der Straßenwut.

2. Die Fortpflanzungs- beziehungsweise Vermehrungsgeschwindigkeit des Virus fixe ist größer als die des Straßenvirus.

3. Das Virus fixe ist bei rein subkutaner Injektion für die Menschen ganz unschädlich und anscheinend für Tiere erheblich weniger infektiös als das der Straße; für manche Tiere auch bei intramuskulärer (Affe) und intraokulärer (Affe, Kaninchen) Applikation. Dies Verhalten kann nur dadurch erklärt werden, dass es den normalen keimvernichtenden Kräften des lebenden Organismus unter gleichen Bedingungen leichter erliegt, als das der Straße.

Die Wuttoxine.

Bereits weiter oben ist der Wuttoxine, deren Existenz schon einzig und allein durch die charakteristischen Zerstörungen an den Nervenzellen bewiesen ist, gedacht worden.

In erster Linie ist es Babes, der die Wuttoxine studiert hat, und der vornehmlich aus folgendem das Dasein derselben beweist.

Zunächst ist das prämonitorische Fieber ein spezifisches Fieber und weist als solches auf das Vorhandensein toxischer Stoffe hin. Dann ist die Leukocytose, die sowohl zur Bildung der Wutknötchen führt, wie sie sich auch im zirkulierenden Blut manifestiert, nur als eine Reaktion auf eine toxische Wirkung aufzufassen. Auch die Blutungen im Zentralnervensystem können nur auf Gewebsschädigung durch Toxine zurückgeführt werden.

Vor allem hat Babes aber auch den experimentellen Nachweis von dem Vorhandensein von Wuttoxinen erbracht. Wird Wutvirus filtriert und in großen Mengen injiziert, so ruft es ebenso, wie abgetötetes Virus, in größeren Mengen zwar nicht Wut, aber Marasmus und Tod der Versuchstiere hervor. Dass dieser Marasmus offenbar durch spezifische Toxine bedingt wird, beweist das Vorkommen der konsumptiven Wut, wie sie erst kürzlich auch wieder von Kraus und seinen Mitarbeitern beschrieben ist. Es findet nach Impfung mit abgeschwächtem Virus ein Hinsiechen, wie nach Injektion der Filtrate statt. Da sich durch Weiterimpfung nicht mehr lebendes Virus nachweisen lässt, kann es sich nur um eine toxische Wirkung in diesem Falle handeln.

Babes hat auch versucht, diese Substanzen möglichst rein darzustellen. Er äußert sich darüber wie folgt:

„Durch Filtrieren unter hohem Druck, durch Präparieren in Alkohol, sowie durch Dialyse kann man aus dem zentralen Nervensystem von an Virus fixe, weniger von an Straßenvirus verstorbenen Menschen und Tieren eine in Wasser und Glycerin lösliche, wohl enzymatische, offenbar komplexe Substanz in geringerer oder größerer Menge gewinnen, welche in frischem Zustande und in großen Dosen bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen Fieber, Hyperästhesie, Parese, Marasmus und den Tod verursacht.“

Die Methoden der Immunisierung.

Die Arbeiten über Lyssaimmunität sind mit der Schutzimpfung auf das engste verknüpft, so dass es sich nicht vermeiden lässt, im folgenden oft auf die spätere Darstellung der Schutzimpfmethoden hinzuweisen.

Die erste wissenschaftlich begründete Mitteilung über erfolgreiche

Immunisierung verdanken wir GALTIER, der 1881, also noch in der Aera vor PASTEUR, berichtete, dass intravenöse Injektionen von Speichel wutkranker Tiere Schafe zu immunisieren imstande sind.

Die grundlegendsten Arbeiten, welche das Fundament für unsere ganzen heutigen Kenntnisse und Experimente über Lyssaimmunität abgeben, stammen dann von PASTEUR her.

Am 6. Dezember 1883, auf dem Kongress zu Kopenhagen, machte PASTEUR seine ersten Mitteilungen über die Möglichkeit der Immunisierung von Hunden. Am 24. Februar 1884 legte er der französischen Akademie dann ausführlich seine Forschungen und seine bis dahin erreichten Resultate dar.

Wie bekannt gingen den Untersuchungen PASTEURS über Tollwut und Tollwutschutzimpfung, die über Schutzimpfung gegen Milzbrand und Schweinerotlauf voraus. Hier hatte PASTEUR mit Erfolg ein damals neues Prinzip — wenn wir von der Schutzpockenimpfung absehen — das der Immunisierung mit künstlich abgeschwächtem Virus eingeführt. In der von ihm gefundenen Abschwächung des Virus durch Affenpassage glaubte er einen analogen Weg zu sehen, um eine Methode der Immunisierung auch gegen Wut darauf gründen zu können. Und thatsächlich konnte er vor einer Kommission nachweisen, dass es gelingt, Hunde mit auf diese Weise abgeschwächtem Virus zu immunisieren.

PASTEUR ging in der Weise vor, dass er von den der Wut erlegenen Affen, Kaninchen infizierte, und mit dem Rückenmark dieser Tiere, beginnend mit Kaninchen, die das schwächste Virus erhalten hatten, steigend bis zu dem Virus der ersten Affenpassage, Hunde subkutan vorbehandelte. Diese Hunde waren thatsächlich immun, sicher gegen Biss und fast in allen Fällen auch gegen subdurale Infektion.

Hier hatte sich also auch für die Gewinnung einer Lyssaimmunität das Prinzip der Vorbehandlung mit abgeschwächtem Virus und folgende Zufuhr von virulentem Material als gangbar erwiesen. Für die Praxis, d. h. für eine etwaige Massenimpfung gebissener Menschen war natürlich diese Methode der Abschwächung des Virus durch Affenpassagen nicht zu verwenden, aber sie war PASTEUR und seinen Mitarbeitern der Weg, um weiterzukommen und die Lösung des gesetzten Zieles zu erreichen.

Im Jahre 1885 wiesen PASTEUR, ROUX & CHAMBERLAND nach, dass die Abschwächung des Virus auch auf andere Weise zu erreichen sei und zwar durch systematische Austrocknung des doch an und für sich absolut gleichmäßigen Virus fixe, und dass bei richtiger Dosierung und richtiger Folge des Markes mit unvirulentem beginnend und Schritt für Schritt bis zum virulenten weitergehend, auch mit diesem Material Immunität erzielt werden konnte.

Hier war also zunächst eine bequeme und leicht durchführbare Methode der Schutzimpfung experimentell gegeben. Hand in Hand gingen dann Versuche, auf diese Weise auch nach der Infektion den Ausbruch der Wut zu verhindern. Dass dies auch gelingt, das konnte dann bald PASTEUR zeigen. Ja sogar nach intrakranieller Impfung der Hunde erwies sich eine solche als möglich, allerdings nur dann, wenn die ganze Serie, vom ganz unvirulent gewordenen bis zum vollvirulenten Mark, innerhalb 24 Stunden gegeben, dann nochmals ebenso wiederholt wurde und schließlich die Behandlung 24 Stunden nach der Infektion einsetzte.

Die experimentelle Möglichkeit der Schutzimpfung mit getrocknetem Mark ist später von einigen Seiten bestritten worden, so von v. Fritch. Doch stehen diese Untersuchungen vereinzelt da, denn von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren sind die Angaben Pasteurs bestätigt worden. Die Resultate v. Fritch sind, wie Paltauf unter anderem zeigte, auf Versuchsfehler — Wahl zu kleiner Kaninchen — zurückzuführen, und wir werden gelegentlich der Schutzimpfung auf diesen Punkt noch zurückzukommen haben.

Högyes, der mit dem getrockneten Mark experimentell nicht so glänzende Resultate erzielte, wie Pasteur, ging zu einer Modifikation der Pasteurschen Immunisierung über, die sich als sehr vorteilhaft erwiesen hat. Folgende wichtigen Erwägungen führten ihn zu seiner Methode.

Betrachtet man den Vorgang der Pasteurschen Immunisierung, so sieht man, dass Pasteur, mit dem bis zum völligen Verlust der Virulenz getrockneten Mark beginnend, allmählich zur Injektion immer virulenter werdender Marke übergeht. Es scheint deshalb zunächst, dass es sich bei dem Prozess der Austrocknung, wie es Pasteur anfangs selbst annahm, um eine Abschwächung vitaler Eigenschaften des Wuterregers selbst handelt. Dass dem nun nicht so sein kann, konnte Högyes nachweisen, denn er konnte mit Dosen systematisch verdünnten frischen Virus fixe, wenn er mit Verdünnungen begann, die wie die ältesten Trockenmarke nicht mehr virulent waren, und dann zur Injektion immer konzentrierterer, die mit immer kürzerer Inkubation töteten, überging, in sicherster Weise auch bei intrakranieller Impfung vor und nach der Infektion seine Hunde immunisieren. Es geht daraus, wie schon oben erwähnt, offenbar hervor, dass die Trocknung nicht eine Abschwächung des Virus, sondern nur eine Verminderung der Keimzahl desselben hervorbringt, also ein allmähliches Absterben veranlasst. Geht man unter eine gewisse Grenze, so ist die Zahl der eingeführten Krankheitserreger zu klein, bleibt man nahe dieser Grenze, so ist sie zwar zur Infektion ausreichend, aber die Vermehrung braucht Zeit, es findet keine so schnelle Durchwucherung des Zentralnervensystems statt und es dauert eine gewisse Zeit, bis die zur Hervorrufung der tödlichen Symptome genügende Giftmenge produziert ist. Es resultiert daraus dann eine verlängerte Inkubationszeit.

Diese beiden Methoden weichen also im Prinzip kaum voneinander ab. Beide gehen in der Weise vor, dass von einem Virus fixe erst ganz minimale Mengen gegeben werden, die wegen ihrer Kleinheit die Tiere gar nicht oder doch nur verspätet töten, und dass dann allmählich die Dosen verstärkt, d. h. größere Mengen des lebenden Erregers gegeben werden. Beide geben nebenher als Vehikel recht beträchtliche Mengen rabischer Nervensubstanz, der als solcher Giftwirkung zukommt. Ihnen prinzipiell gleich sind die Methoden der Immunisierung von Babes, Puscariu & Vesesco mit dem durch Erwärmen abgeschwächten Mark und von Rodet & Galavielle mit Mark, dessen Virulenz durch Glycerin abgeschwächt oder vernichtet ist.

Wesentlich davon prinzipiell abweichend ist die Methode von Tizzoni & Centanni, die zu dem ursprünglichen Pasteurschen Prinzip, Immunisierung mit einem thatsächlich abgeschwächten Virus, zurückkehrten, und nicht mit kleinen Dosen unveränderten Virus begannen, sondern mit einem thatsächlich abgeschwächten die Behandlung einleiteten. Die Abschwächung wird durch natürlichen Magensaft, wie es von Wyrsikowsky zuerst angegeben war, erzielt. Dass es auf diese Weise ebenfalls gut gelingt

zu immunisieren, das bestätigen auch die Untersuchungen von Babes & Talasescu, die an Stelle des natürlichen Saftes übrigens künstlichen Magensaft setzten. Dass der Magensaft re vera abschwächt, beweist der Umstand, dass das Gehirn von Tieren, die mit solch abgeschwächtem Virus infiziert waren, auch in der nächsten Generation noch eine Verzögerung der Inkubation bedingt. Im übrigen ähnelt auch dies sogenannte italienische Verfahren darin den besprochenen, dass es die Tiere allmählich vorbereitet, nur setzt es eben an Stelle der Vorbereitung mit wenig Virus eine solche mit abgeschwächtem Material.

Es sei hier erwähnt, dass bei längerer Darreichung erheblicher Quantitäten von Wutgehirn es auch vom Magen aus gelingt zu immunisieren (Babes).

Für die Theorie und in mancher Beziehung auch für die Impfpraxis von Wichtigkeit sind die Methoden, die auf jede vorbereitende Behandlung mit Virus irgend welcher Art verzichten, und die von vornherein mit vollvirulentem Material und dann stets in großen Mengen arbeiten.

Solche Versuche sind schon erwähnt worden und es ist mitgeteilt, dass 1889 es Galtier war, der zeigte, dass Herbivoren durch intravenöse Injektionen immun gemacht werden könnten. Nocard & Roux, die an Stelle des Speichels frische Emulsionen von Wutgehirn setzten, konnten die Resultate Galtiers im vollen Umfang bestätigen. Merkwürdig ist es, dass nach Nocard die Injektion des Virus in die Carotis stets Tollwut hervorruft, während Injektion in die Arteria femoralis wie eine intravenöse Injektion immunisierend wirkt. Die Immunisieruug durch intravenöse Infektion von vollvirulentem Material gelingt nur bei Herbivoren, während z. B. bei Behandlung von Hunden mit intravenösen Injektionen nur mit abgeschwächtem Virus, sei es einzig und allein, sei es als Vorbereitung für vollvirulentes, Erfolg erzielt werden kann (Roux, Protopopoff). Krasmitzki zeigte, dass auch Kaninchen durch intravenöse Injektion von Virus-fixe-Emulsion zu immunisieren sind. Dieser Autor spricht Injektionen mit abgeschwächtem Virus jede immunisierende Wirkung ab, was offenbar nicht ganz den Thatsachen entspricht.

Aber auch Hunde lassen sich ebenso wie Kaninchen und andere Tiere bei anderer Verabreichung des Virus mit vollvirulentem Material ohne jede Vorbehandlung erfolgreich immunisieren, und zwar durch intraperitoneale Injektionen. Allerdings stehen die von den einzelnen Autoren mit der Immunisierung von der Bauchhöhle aus gewonnenen Resultate in einem scheinbar unlösbaren Widerspruch. Nach den Angaben von Galtier, und di Vestea & Zagari lassen sich alle Tiere von den serösen Höhlen aus infizieren. Protopopoff und vor allem Helmann waren es, die im Gegensatz zu diesen Forschern zuerst zeigten, dass intraperiteonale Injektion von Virus fixe nicht nur nicht Tollwut, sondern Immunität erzeugt. Helmann giebt allerdings an, dass es nötig ist, sich bei der Injektion gewisser Vorsichtsmaßregeln zu bedienen, um keine Infektion hervorzurufen; er injizierte schließlich Hunde vorsichtshalber durch den Leistenkanal in die Bauchhöhle. Bei Kaninchen erhielt er mit Hilfe der Methode der intraperitonealen Immunisierung mit frischem Virus fixe keine konstanten Resultate, denn es bestand in vielen Fällen später kein Impfschutz.

Verfasser, der sich mit dieser Frage eingehend beschäftigt hatte, kam insofern wieder zu einem von Helmann abweichenden Resultat,

als er bei Benutzung großer Dosen Virus auch bei Kaninchen stets nach einer einmaligen Injektion kompletten Impfschutz erzielte, und dass ihm niemals weder ein Kaninchen noch ein Hund oder eine Ziege, die nach dieser Methode behandelt worden waren, obgleich er ohne jede Vorsichtsmaßregeln die Kanüle direkt durch die Bauchdecken nach Durchtrennung der Haut stieß, an Wut erkrankte.

Sehr bemerkenswert ist es, dass aber nur kolossale auf einmal Kaninchen injizierte Mengen Virus fixe zur Erzielung einer stets sich einstellenden Immunität ausreichten, und zwar waren dazu Mengen von nicht unter 3 g Gehirnsubstanz nötig. Für Hunde reichen übrigens wesentlich kleinere Dosen aus.

Es sei dann noch ausdrücklich erwähnt, dass sich mit Straßenwut nach dieser Methode nicht immunisieren lässt. Diese Untersuchungen ergaben auch Gelegenheit, den Zeitpunkt des Eintritts der Immunität exakt festzustellen. Am 12. Tage nach der Injektion war bereits bei einzelnen Tieren Schutz vorhanden, sicher waren aber vom 13. Tage ab die Tiere immun. Es stimmt die hier gefundene Zeit mit den sonstigen Angaben, die den Eintritt der Immunität ca. 2 Wochen nach beendigter Behandlung ermittelt haben.

Die Dauer der Immunität wird sicher individuell und nach den angewandten Methoden verschieden sein. Verfasser fand zwei Tiere, die einer einmaligen intraperitonealen Injektion unterworfen waren, noch nach 6 Monaten und ein mehrmals mit etwas kleineren Dosen behandeltes Tier noch nach 11 Monaten immun. Högyes konnte feststellen, dass die künstliche Immunität der Hunde 4 Jahre anhielt. Kraus zeigte, dass beim schutzgeimpften Menschen noch nach 85 Tagen sich Schutzstoffe im Blut nachweisen ließen.

Schließlich wäre hier noch der von Babes mitgeteilten Thatsache Erwähnung zu thun, dass es diesem Autor gelungen ist, durch systematische Behandlung von Hunden mit normaler Nervensubstanz diese gegen eine nachfolgende Infektion immun zu machen. Wenn nun auch anderen Experimentatoren dies nicht gelungen ist, so Calabrese, Aujeszky, Verfasser, das gleiche Resultat zu erzielen, so ist doch an der Möglichkeit dies zu erreichen, angesichts der bestimmten Angaben von Babes, nicht zu zweifeln. Nach Ansicht des Verfassers beweisen aber die vielen negativen Versuche, dass es sich hier sicher nicht um Erzeugung einer Immunität handelt. Hier wirkt das normale Gehirn sicher nicht in analoger Weise wie bei den bekannten Tetanusversuchen Wassermanns & Takakis, wo das Gehirn in einer dem Antitoxin entsprechenden Weise in Aktion trat, sondern die Ursache für das Gesundbleiben so behandelter Hunde ist wohl nur in einer nicht spezifischen Resistenzerhöhung zu erblicken. Es sei hier an die von R. Pfeiffer ermittelte Thatsache erinnert, dass Meerschweinchen durch vorausgehende Behandlung mit indifferenten Mitteln, wie Bouillon, gegen eine folgende sicher tödliche Choleradosis geschützt werden können.

Diese hier kurz skizzierten Methoden, mit denen es gelingt, Tiere zu immunisieren und sowohl vor einer Infektion zu schützen, wie auch durch postinfektionelle Immunisierung am Leben zu erhalten, sind dann bei der Schutzimpfung zum Teil direkt auf den Menschen übertragen worden.

Die Schutzimpfungen gegen Tollwut.

A. Schutzimpfung der Menschen.

I. Allgemeines.

Wie in dem vorigen Kapitel auseinandergesetzt war, gelingt es auch durch eine nach der Infektion eingeleitete immunisierende Behandlung unter Umständen den Wutausbruch zu verhindern, das heißt also, dass Immunität schneller eintritt, als das Virus seine tödliche Wirkung entfalten kann. Die lange Inkubation der Lyssa, die durch die Nervenleitung bedingt ist, ist es dann auch in erster Linie, die eine Schutzimpfung noch nach der Infektion gestattet. Erst angezweifelt und befeindet, hat sich auch die PASTEURsche Impfung, wenn auch an manchen Orten etwas modifiziert, doch nicht im Wesen verändert, im Laufe der Jahre überall dort eingebürgert, wo Tollwut der Tiere und infolgedessen auch Wutübertragungen auf den Menschen vorkommen.

Sämtliche Methoden der Schutzimpfung des Menschen beruhen auf dem im vorigen Kapitel auseinandergesetzten Prinzip, dem Organismus zunächst kleine oder abgeschwächten Dosen des Virus zu geben und ihn so auf folgende Injektion mit vollvirulentem Material vorzubereiten. Da es nun aber keinem Zweifel unterliegt, dass am kräftigsten das vollvirulente Material immunisiert, so wird dann auch mit einem um so früheren Eintritt einer vollen Immunität gerechnet werden können, je eher und je mehr vollvirulentes Virus gegeben worden ist.

Andererseits besteht nun vielfach eine Scheu, große Dosen virulenten Materials sofort oder wenigstens an den ersten Tagen der Behandlung zu geben. Wenn nun auch in Bezug auf Infektiosität diese Scheu nach unseren Darlegungen nicht gerechtfertigt zu sein scheint, so ist sie doch vielleicht insofern bis zu einem gewissen Grade angezeigt, weil sofortige Dosen vollvirulenten und hochtoxischen Materials nach unseren Kenntnissen der Wuttoxine wohl zu einer schweren Vergiftung führen könnten.

Aus diesen Gründen ist mit vielleicht einer Ausnahme von allen Anstalten das Prinzip der steigenden Dosen beibehalten worden; nur die Schnelligkeit, mit der zu virulentem Material übergegangen wird, und die Menge der vorbereitenden Injektionen mit abgeschwächtem Virus und die Größe der Abschwächung des vorbereitend injizierten Virus, schwankt innerhalb der weitesten Grenzen.

Ferner gilt für alle Anstalten, dass eine rein schematische Behandlung unmöglich ist, sondern dass stets folgende Gesichtspunkte für die Auswahl des Behandlungsmodus beachtet werden müssen.

Die Erfahrung hat gelehrt, dass die Länge der Inkubation von verschiedenen Faktoren abhängig ist, von denen wenigstens einige der Beurteilung sich zugänglich erweisen. Völlig entzieht sich natürlich einer jeden Abschätzung die sicher verschiedene Virulenz des Virus, und es ist nicht nur denkbar, sondern wahrscheinlich, dass exzessiv virulente Infektionsstoffe vorkommen, und dass diese dann auch eine auffallend kurze Inkubation bedingen.

Liegt nun ein Grund vor, eine kürzere Inkubation zu vermuten,

so muss die Gefahr einer eventuellen reparablen Impfintoxikation hinter der zurückstehen, dass durch eine zu langsame Behandlung der Eintritt der Immunität verzögert wird. Es ist dann also unter allen Umständen möglichst früh, und möglichst reichlich virulentes Material zu verabfolgen.

Welche Umstände sind es nun, die gestatten, auf eine kürzere Inkubationszeit zu schließen?

Zunächst all die Verletzungen, bei denen besonders tiefe und zerrissene Wunden bestehen. Es ist hier mit einer energischeren Infektion mit erheblichen Virusmengen zu rechnen. Ganz besonders gefährlich sind aus diesen Gründen Wolfsbisse, bei denen ausgedehnte Zerfleischung meist zu bestehen pflegt, ja sogar Impfungen direkt in das Gehirn vorkommen.

Dann spielt der Ort eine erhebliche Rolle für die Kürze der Inkubation oder, was dasselbe ist, für die Prognose einer auch rechtzeitig eingeleiteten Schutzimpfung. Je näher die Verletzung dem Zentralnervensystem liegt, desto kürzer ist die Inkubation, da der Weg des Virus ein um so kürzerer ist. So kommt es, dass von jeher die Prognose bei Verletzung durch tolle Tiere im Gesicht am schlechtesten war, und dass dann in zweiter Linie die der oberen Extremität kommen. So ergiebt z. B. eine Zusammenstellung der Mortalitätszahlen der Impfinstitute Paris, Turin, Neapel und Budapest aus einer Reihe von Jahren nach Högyes folgende Resultate. Von insgesamt 25727 Behandelten hatten Kopf- oder Gesichtswunden 2235, von diesen brach die Wut bei 53 = 2,37% aus; von den an der Hand verwundeten 13466 Individuen starben 91 = 0,66%, von den am Fuß oder Rumpf verwundeten 10026 aber 31 = 0,30%.

Ferner ist das Alter des Gebissenen in Betracht zu ziehen. Die experimentelle Erfahrung lehrt, dass jüngere Tiere stets mit kürzerer Inkubation auf Impfungen reagieren, als ältere. Diese Verhältnisse bestehen auch unbedingt für den Menschen, so dass auch hier die Inkubation bei Kindern stets als kürzer angenommen werden muss, als unter denselben Umständen bei Erwachsenen. So ist dann auch die Zahl der trotz Schutzimpfung gestorbenen Kinder im allgemeinen höher, als die der Erwachsenen, vorausgesetzt, dass die Schnelligkeit des Eintritts in die Behandlung berücksichtigt wird.

Dann kommt die Zeit in Betracht, die zwischen Verletzung und Einleitung der Behandlung liegt. Je später die Behandlung eingeleitet wird, um so mehr hat sich die Inkubation verkürzt, und um so energischer hat man vorzugehen.

Schließlich wird die Vorbehandlung der Wunde noch bei der Einleitung der Behandlung berücksichtigt werden müssen. Wenn es, wie wir sahen, auch nicht mit Sicherheit gelingt, selbst nach einem der Verletzung sich nach wenigen Minuten anschließenden Ausbrennen, das Virus völlig in allen Fällen zu vernichten, so ist es ebenso sicher, dass selbst bei starker Infektion eine rationelle sofort eingeleitete Wundbehandlung von erheblichem und eine spät ausgeübte von einigem Nutzen sein kann. Wunden, die sofort mit dem Glüheisen tief gebrannt sind, geben deshalb infolge der Verlängerung der Inkubationszeit eine bessere Prognose, da doch wenigstens ein Teil des Virus vernichtet sein wird, als unbehandelte oder nicht zweckmäßig versorgte. Zu diesen sind vor allen die mit Höllenstein geäzten zu rechnen, welche sicher den unbe-

handelten gleichzusetzen sind. Nur tiefes Aetzen oder besser Glühen vermag Virus zu vernichten, kann also die Länge der Inkubation verzögern und demnach die Prognose der Behandlung bessern. Selbstverständlich kann auch die energische lokale Behandlung niemals die Immunisierung überflüssig machen. Da es nun ferner durch PACE kürzlich erst nachgewiesen ist, dass sich bis zum Tode des Individuums Virus in der Narbe halten kann, so erscheint die BABESsche Methode alle Wunden, gleichgiltig wie lange die Verletzung her ist, zu brennen, zur Besserung der Prognose als sehr nachahmenswert. Allerdings wird eine so spät eingeleitete lokale Behandlung die Wahl des Injektionsmodus nicht beeinflussen dürfen, da es zum mindesten unsicher ist, ob thatsächlich noch Virus an der Verletzungsstelle vorhanden war. Für die Behandlung werden dann also unter allen Umständen die oben erörterten Gesichtspunkte maßgebend sein müssen.

Dann noch ein Wort über die Annahme von Patienten zur Behandlung. Es wird nicht bei allen, die zur Behandlung kommen, die Wut des verletzenden Tieres in gleichem Maße feststehen. Für eine spätere Verwertung der Behandlungsresultate ist es aber unbedingt nötig, sich hier Klarheit zu verschaffen.

Um dies zu können geht man allgemein nach dem Pariser Beispiel vor, und teilt die Impflinge zunächst gleich in drei Gruppen, A, B und C. Die Gruppe A umfasst diejenigen Fälle, in denen die Wut des beißenden Tieres durch künstliche oder natürliche Uebertragung experimentell bewiesen ist. Gruppe B schließt diejenigen Behandelten in sich, bei denen die Wut des verletzten Tieres durch tierärztliches Gutachten mit Wahrscheinlichkeit sichergestellt ist. Schließlich umfasst die Gruppe C diejenigen, bei denen es nach Lage der Sache anzunehmen ist, dass das verlëtzende Tier toll gewesen war.

Zur Statistik etwa nur die Gruppe A verwerten zu wollen, wäre nicht angängig, da so oft sehr viele, in manchen Instituten die meisten Geimpften, fortfallen würden, also mit einer solchen Verkleinerung der Zahl auch die Genauigkeit und der Wert der Statistik sehr sinken würde. Gruppe B kann auch noch als recht sicher gelten, denn es erweisen sich mit absoluter Sicherheit ausgesprochene tierärztliche Gutachten, die Tollwut vorliegend erklären, selten als nicht richtig. Anders ist es mit der Gruppe C. Hier hängt schließlich viel von dem Temperament des Leiters der Behandlung ab. In manchen Instituten werden so ziemlich alle, die sich melden, geimpft, in anderen verfährt man wieder kritischer und weist auch viele zurück, bei denen man den Verdacht der Tollwut des beißenden Tieree aus bestimmten Gründen glaubt mit aller Sicherheit ausschließen zu können.

Unbedingt nötig ist es zur Erledigung dieser wichtigen Fragen, die Hilfe der Verwaltungs- und Polizeibehörden in Anspruch zu nehmen. In Deutschland ist dies in der Weise geschehen, dass sämtliche Bundesstaaten angeordnet haben, dass die sich zur Schutzimpfung Stellenden mit einem polizeilichen Zeugnis versehen sind, welches vorläufig den Verdacht der Tollwut des beißenden Tieres konstatiert, der eventuell durch tierärztliches Gutachten erhärtet wird. Des ferneren ist angeordnet worden, dass die Köpfe resp. in Glycerin eingelegtes Mark von allen Tieren, die Menschen verletzt haben, zur Untersuchung im Tierexperiment, und zwar im Königreich Sachsen an die tierärztliche Hochschule in Dresden und aus den übrigen Staaten des Reiches an die Wutschutzabteilung des Institutes für Infektionskrankheiten zu Berlin gesandt werden.

Die Behandlung soll in allen Instituten eine kostenfreie sein, nur so wird es sich ermöglichen lassen, dass möglichst alle Gebissenen zur Behandlung kommen. Solche die auch die Kosten der Reise und des Aufenthaltes am Impfinstitut nicht erschwingen können, sind aus öffentlichen Mitteln in genügender Weise zu unterstützen.

Wie bei Besprechung der einzelnen Behandlungsmethoden hervorgeht, ist die Dauer der Behandlung nach Pasteur im Durchschnitt auf 3 Wochen zu veranschlagen, unter Umständen ist auch mit einer längeren Dauer zu rechnen. Wyssokowitsch und kürzlich auch Schüder sind in besonders schweren Fällen dazu veranlasst worden, nach einer Zeit eine zweite Behandlung der ersten folgen zu lassen.

Eine Unterbringung im Krankenhause ist nicht nötig. Die ganze Behandlung kann ambulant vorgenommen werden. Selbstverständlich muss die Möglichkeit der Unterbringung in eine Anstalt gegeben sein. Für Kinder, die ohne Begleitung von Erwachsenen sich einstellen, wird dies meist das rationellste sein.

Wird eine Gegend mit Tollwut infiziert, in der bisher die Seuche nicht heimisch war, so empfiehlt es sich stets, durch ausgiebige Benutzung der Presse auf die Schutzimpfung etc. hinzuweisen. Es kommt sonst sehr oft vor, dass Leute von ihrem Arzt geschickt werden, denen mitgeteilt wurde, dass im Institut eine einmalige Einspritzung gemacht würde, und die dann in die schwierigste Lage kommen, wenn ihnen eröffnet wird, dass sie 3 Wochen lang sich behandeln lassen müssen.

II. Impfmethoden.

1. Pasteursche Methode.

Gewinnung des Impfmaterials und Ausführung der Impfungen.

Das Impfmaterial ist Rückenmark von Kaninchen, die mit Virus fixe geimpft waren. Die Zahl der täglich in einem Pasteur-Institute zu impfenden Kaninchen muss mindestens 2 betragen, ist der Betrieb etwas größer c. 20 Personen täglich umfassend, thut man gut immer 3 und eventuell noch mehr zu impfen, um nicht durch Verunreinigung eines Markes in Verlegenheit zu kommen. Man hat dann stets mindestens ein Tier zur Reserve.

Ehe die Serien dauernd laufen, also bei der Eröffnung eines solchen Institutes, muss man anfangs mit Glycerinmark impfen und auch von den zuerst gestorbenen Tieren in Glycerin Impfmaterial einlegen, bis der Faden nicht mehr abreißen kann und alle Tage frisches Material zur Verfügung steht. Fast alle Institute gehen in dieser Weise vor; einige wie z. B. das in Lille, impfen nur alle 10 Tage mit Glycerinmark (Calmette).

Die geimpften Tiere sind von anderen Tieren zur Vermeidung irgend welcher Infektion zu trennen und fortlaufend zu beobachten, ob nicht irgend eine interkurrente Krankheit sich einstellt und ob das Auftreten und der Verlauf der Wutsymptome ein typischer ist. Die Methode der Impfung ist bereits weiter oben beschrieben, es kommt natürlich nur eine intrakranielle Impfung hier in Betracht.

Für die Entnahme des zur Impfung dienenden Rückenmarks empfiehlt Verfasser, niemals tote Tiere zu benutzen, sondern nur solche, die noch leben, deren Tod aber innerhalb der nächsten 24, höchstens 48 Stunden erwarten steht. Uebt man diese Vorsicht, so ist man fast stets

sicher, ein steriles Mark zu erhalten, während sich die Marke gestorbener Tiere nicht immer als steril erweisen, was bei der langen Agone ja auch nicht wundernehmen kann.

Die zur Gewinnung des Impfmaterials bestimmten Tiere werden durch Kehlschnitt getötet und dann vollständig enthäutet. Dann wird durch einen Schnitt die Brusthöhle geöffnet, um das Freisein von Veränderungen der Kanincheninfluenza festzustellen. Erweist sich die Brusthöhle und deren Organe intakt, so kann das Tier benutzt werden. Es wird dann auf einem sterilen Bret fixiert und gründlich mit Lysol abgewaschen. Mit wenigen Schnitten wird dann, selbstverständlich alles mit sterilen Instrumenten, die Rückenmuskulatur von dem Wirbelkanal abgetrennt, und so dieser freigelegt. Dieser wird dann mit einer eigens diesen Zwecken angepassten Schere eröffnet und so das Mark bis zur Medulla oblongata freigelegt. Mit einem feinen Skalpell wird zu beiden Seiten des Markes entlanggefahren und so die Nervenwurzeln an ihrem Austritt abgeschnitten, ein weiterer Schnitt spaltet die Dura mater; dann liegt das Mark zur Herausnahme fertig da.

Zu diesem Zweck wird es an der Medulla abgetrennt und ebenso unterhalb der Lumbalanschwellung durchschnitten. Dann wird es zunächst oben mit einer Seidenschlinge angebunden, oder mit einem Platindrähtchen angehakt, und an dieser Schlinge, indem mit dem Messer hier und da noch nachgeholfen wird, bis zur Hälfte der Gesamtlänge angehoben und dann durchschnitten. Das abgeschnittene Stück kommt in eine weite sterile Flasche, die mit einem seitlichen Tubus versehen ist, durch den vor der Ingebrauchnahme einige Stücke Aetzkali eingeführt worden sind. Es muss in dieser Flasche frei hängen und darf nicht etwa den Hals oder die Wand des Gefäßes berühren. Dann wird von dem noch in situ befindlichen Mark ein kleines Stückchen zur Sterilitätsprüfung abgeschnitten, und schließlich die andere Hälfte in derselben Weise herausgenommen und suspendiert, wie die erste. Die Gefäße kommen sofort ins Dunkele, am besten in einen Schrank, der genau auf eine Temperatur von 20° eingestellt ist. Es schließt sich die vollständige Obduktion des Tieres an, und erst wenn auch diese völlig normale Verhältnisse ergeben hat, ist das Mark, seine Sterilität vorausgesetzt, so weit, dass es zur Weiterverarbeitung dienen kann.

Es sei dann noch das Verfahren von Oshida erwähnt. Dieser Autor schneidet den Wirbelkanal oben und unten durch, streckt die Wirbelsäule und presst mit einem mit Watte umwickelten Stab das Rückenmark an der Halsseite heraus. Das Verfahren wird von diesem Autor als sehr sicher und einfach und vor allem wegen des Ausschlusses jeder Möglichkeit der Verunreinigung sehr gelobt.

Zur Schutzimpfung wird je 1 cm Mark im Reibglas mit 5 ccm steriler Bouillon oder noch besser mit Babesschen künstlichem Serum (5 g Natr. sulf., 6 g Natr. chlorat., 1000 g Wasser) verrieben. Von diesen Emulsionen wird je nach dem Alter des Markes und dem des Patienten 1—3 ccm injiziert.

Die Injektion geschieht am besten in der Bauchgegend, selbstverständlich subkutan. Die Bauchgegend ist allgemein deshalb gewählt, weil hier der theoretisch wichtigen Bedingung, möglichst Verletzungen von Nerven zu vermeiden, am besten entsprochen ist, und weil bei irgend welchen Reizerscheinungen an der Injektionsstelle solche hier noch am wenigsten schaden. Wenn man sich auch selbstverständlich der peinlichsten Antiseptik und Aseptik bei der Injektion bedient, so treten entzündliche Reaktionen, die allerdings meist sehr schnell zurück-

geben, doch immerhin bei manchen Personen, wie es Verfasser schien besonders gern bei Fettleibigen, auf. Bei Injektionen des ganz virulenten Materials sind lokale Reaktionen die Regel. Babes lässt, um jede Reizung der Injektionsstelle durch Scheuern der Kleidung möglichst zu vermeiden, immer Leibbinden während der Behandlung tragen.

Schemata der Impfung nach Pasteur.

Pasteur bediente sich dreier Injektionsschemata, die auch noch heute im Pariser Institut und in vielen anderen in entsprechender Weise zur Anwendung kommen. Das leichteste kommt kaum zur Anwendung, sondern meist die folgenden beiden Schemata.

Leichtes Schema.

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	14	3
	13	3
2.	12	3
	11	3
3.	10	3
	9	3
4.	8	3
	7	3
5.	6	2
	6	2
6.	5	2
7.	5	2
8.	4	2
9.	3	1
10.	5	2
11.	5	2
12.	4	2
13.	4	2
14.	3	2
15.	3	2
16.	5	2
17.	4	2
18.	3	2

Intensives Schema.

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	14	3
	13	3
	12	3
	11	3
2.	10	3
	9	3
	8	3
	7	3
3.	6	2
	6	2
4.	5	2
5.	5	2
6.	4	2
7.	3	1
8.	4	2
9.	3	1
10.	5	2
11.	5	2
12.	4	2
13.	4	2
14.	3	2
15.	3	2
16.	5	2
17.	4	2
18.	3	2
19.	5	2
20.	4	2
21.	3	2

Verletzungen des Gesichts werden nach dem intensiven, 21 Tage in Anspruch nehmenden Schema behandelt.

Diese Schemata sind nun, wie schon mehrfach bemerkt, von den verschiedenen Praktikern in mehr oder weniger eingreifender Weise abgeändert worden.

Zunächst sei hier Babes erwähnt, der sich überhaupt nicht an ein oder zwei bestimmte Schemata bindet, sondern der stets von Fall zu Fall unter sorgfältiger Berücksichtigung aller Momente vorgeht. Selbstverständlich liegt ein gewisses Schema, oder wohl besser gesagt, liegen bestimmte Grundsätze stets den Injektionsfolgen zu Grunde. Babes geht zunächst selbst in den leichtesten Fällen von 12tägigem Mark aus und geht bis zum 2tägigen herab. Diese Abweichung macht die Größe

der Kaninchen nötig. Die PASTEURschen wiegen 2 kg und mehr, während sonst fast überall erheblich kleinere Tiere von ca. 1600 g Gewicht benutzt werden. So kommt es, dass PASTEURS Kaninchenmark noch am 4. Tage virulent ist, während so alte Marke sonst bereits erhebliche Abschwächung zeigen. Dann weichen viele Autoren und unter ihnen mit als erster auch BABES in der Beziehung von dem Schema PASTEUR ab, dass sie in leichten Fällen meist, in schweren stets früher virulentes Mark geben.

So giebt BABES als Behandlungsschema für einen Mann, der nach einem Fingerbiss nach 6 Tagen zur Behandlung kommt, folgendes an.

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm	Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	12	4	8.	5	3
	11			4	
	12		9.	3	2
	10			2	
2.	10		10.	2	
	9			1	
	9		11.	Pause	
	8		12.	8	2
	8			7	
3.	7		13.	7	
	7			6	
	6		14.	6	
	6			5	
4.	5	3	15.	5	
	5			4	
	4		16.	4	
	4	2		3	
5.	3		17.	3	
	3			2	
	2		18.	2	
6.	Pause			2	
7.	7	4			
	6				

Dass man ohne Schaden sehr große Mengen Gehirnsubstanz injizieren kann, zeigt jenes Schema, nach dem BABES bei 12 Personen verfuhr, die durch Wolfsbisse schrecklich zerfleischt waren (siehe folgende Seite).

BABES ging auch bei Behandlung von Wolfsbissen noch weiter. Während in diesem Fall, virulentes Material erst am 3. Tage gegeben war, entschloss er sich gelegentlich virulentes Mark schon am ersten Tage zu geben, während im übrigen die Behandlung sich der eben mitgeteilten anschloss. Da keine der behandelten Personen an Lyssa erkrankte und auch sonst nicht ein Schaden etwa durch die Impfung erzeugt wurde, lehren doch wohl solche Fälle einmal die Notwendigkeit der intensivsten Behandlung bei schweren Verletzungen und dann die Ungefährlichkeit des Virus fixe dem Menschen gegenüber.

Auch BUJWID geht zum Teil intensiver vor, als PASTEUR. Er beginnt einmal mit jüngerem Mark und dann mit solchem, das nicht bei so hohen Temperaturen getrocknet, also virulenter ist als ein gleichaltriges, welches bei ca. 20°—22° ausgetrocknet wurde. BUJWID hält sein Mark in einem 8°—10° kühlen Keller. Sein Schema ist nach BABES folgendes:

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm	Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes Tage	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	10 + 12		16.	4	
2.	12 + 11			3	
	9 + 8		17.	2	
	8 + 7	4	18.	10	
	7 + 6			10 + 9	
3.	10 + 8			1	
	7 + 4			8 + 9	
	5 + 4	3	19.	11	
	4 + 3			10	
4.	10 + 8	4		9	
	7 + 6			8	
	5 + 4	3	20.	9 + 8	
	3 + 2			8	
5.	10 + 9	4		8 + 7	
	7 + 6			7	
	5 + 4	3	21.	7 + 7	
	3 + 2			7	
6.	9 + 7	4		7 + 6	4
	5 + 3	3	22.	7 + 6	
	2 + 1			6	
7.	10 + 9			6 + 5	
	9 + 7		23	6 + 5	
8.	9 + 7			5	
	6		24.	5	
9.	7 + 6	4		5 + 4	
	5		25.	4	
10.	6 + 5			4 + 3	
	4		26.	3	
11.	4			3 + 2	
	3		27.	4	
12.	Pause		28.	5	
13.	13 + 12		29.	4	
	11 + 10		30.	3	
14.	7	4	31.	2	
	6				
15.	6				
	5				

Tag der Behandlung	Alter des getrockneten Markes	Menge der injizierten Emulsion
1.	12. 10	
2.	8. 7	4 ccm
3.	6. 5	
4.	4. 3	

Dieselbe Serie wird noch 2mal ohne Pause wiederholt.

Högyes bemerkt, dass Bujwid seine Injektionen im Sommer n 8, im Winter mit 10tägigem Mark beginnend bis zum 2tägigem Ma herabsteigt.

Auch Verfasser zog es vor, das ursprünglich acceptierte unwesentli modifizierte Pasteursche Schema in der Weise zu verändern, da früher virulentes Mark gegeben wurde, und dass die virulenten Inje tionen die anderen erheblich überwogen. Diese Schemata Marx' si folgende.

I. Leichtes Schema.

r Injektion	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
es Markes	8. 7.	6. 6.	5	5	4	3	3	
r Injektion	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
es Markes	5	5	4	4	3	3	2	2
r Injektion	16.	17.	18.	19.				
es Markes	5. 4.	3	4	3.				

II. Intensives Schema.

r Injektion	1.	2.	3.					
es Markes	8. 7. 6.	5. 4.	4. 3.					
r Injektion	4.	5.	6.	7.	8.	9.		
es Markes	5. 5.	4. 4.	3	3	2	2		
r Injektion	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.
es Markes	5	5	4	4	3	3	2	2
r Injektion	18.	19.	20.	21.				
es Markes	4	3	2	2.				

änderte dann das leichte Schema etwas ab, um einige Tage handlung zu sparen, da dies bei der großen Zahl der Patienten erhin erhebliche Ersparnis für die Gesamtheit bedeutet. Dieses antet wie folgt.

er Injektion	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
des Markes	8. 7.	6. 6.	5	5	4	3	3	5. 4
er Injektion	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.
des Markes	4	3	3	2	2	5. 4	3	2

diesen hier mitgeteilten Modifikationen des Pasteurschen noch eine ganze Reihe andere. Die meisten Anstalten behan- ihren eigenen Schemata, welche sich aber alle, wie die hier en, den Pasteurschen im Prinzip völlig anschließen und nur tische oder theoretische Erwägungen basierte Veränderungen Gelegentlich der Besprechung der Theorie der Schutzimpfung wir noch einmal Gelegenheit haben, auf diesen Gegenstand kommen.

I. Leichtes Schema.

n	Grad der Dilution	Menge der injizierten Emulsion ccm	Tag der Injektion	Grad der Dilution	Menge der injizierten Emulsion ccm
	$^1/_{10000} + ^1/_{8000}$	3	8.	$^1/_{1000}$	$1^1/_2$
	$^1/_{6000} + ^1/_{5000}$			$^1/_{500}$	1
	$^1/_{5000}$		9.	$^1/_{200}$	
	$^1/_{2000}$	2	10.	$^1/_{6000} + ^1/_{5000}$	3
	$^1/_{2000}$			$^1/_{2000}$	2
	$^1/_{1000}$	$1^1/_2$	11.	$^1/_{2000}$	
	$^1/_{1000}$			$^1/_{1000}$	$1^1/_2$
	$^1/_{500}$	1	12.	$^1/_{1000}$	
	$^1/_{200}$			$^1/_{500}$	1
	$^1/_{6000} + ^1/_{5000}$	3	13.	$^1/_{200}$	
	$^1/_{2000}$	2	14.	$^1/_{100}$	
	$^1/_{2000}$				
	$^1/_{1000}$	$1^1/_2$			

2. Högyes Methode der Impfung mit diluiertem Virus fixe.

Diese Methode ist ihrem Wesen nach weiter oben schon ausführlich erörtert worden und erübrigt sich nur noch an dieser Stelle auf die Ausführung derselben kurz einzugehen.

Högyes geht von dem verlängertem Mark aus und stellt sich durch Verreiben von ein Teil Mark mit 100 Teilen sterilisierter 0,7 proz. Kochsalzlösung zunächst eine Urlösung her, die zu den weiteren Verdünnungen als Ausgang dient. Aus dieser Grundlösung werden folgende Dilutionen angefertigt: 1:200, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:5000, 1:8000, 1:10000.

Für die Injektionen dienen zwei Schemata, eins für leichtere Hand- und Fußwunden und eins für Kopf- und Gesichtsverletzungen.

II. Intensives Schema.

Tag der Injektion	Grad der Dilution	Menge der injizierten Emulsion ccm	Tag der Injektion	Grad der Dilution	Menge der injizierten Emulsion ccm
1.	1/10000 + 1/8000 + 1/6000	3	11.	1/200	1
	1/5000 + 1/2000	3—2	12.	1/1000 + 1/5000	3
2.	1/5000 + 1/2000	3—2		1/2000 + 1/1000	2—1½
	1/1000 + 1/500	1½—1	13.	1/1000 + 1/500	1½—1
3.	1/200	1		1/200	1
4.	1/6000 + 1/5000	3	14.	1/6000 + 1/5000	3
	1/2000 + 1/1000	2—1½		1/2000 + 1/1000	2—1½
5.	1/1000 + 1/500	1½—1	15.	1/1000	1½
	1/200	1		1/500	} 1
6.	1/6000 + 1/5000	3	16.	1/200	
	1/2000 + 1/1000	2—1½	17.	1/1000 + 1/5000	3
7.	1/1000	1½		1/2000 + 1/1000	2—1½
	1/500	1	18.	1/1000	1½
8.	1/200			1/500	
9.	1/6000 + 1/5000	3	19.	1/200	} 1
	1/2000 + 1/1000	2—1½	20.	1/100	
10.	1/1000	1½			
	1/500	1			

3. Andere Methoden der Impfung.

a) Methode Babes-Puscariu.

Diese von Puscariu in Jassy ständig benutzte Methode beruht auf der Entdeckung von Babes, dass durch Erwärmen einer Emulsion Virus fixe auf 56°—58° eine Verminderung der Virulenz eintritt, die von der Dauer der Einwirkung abhängig ist, und dass man durch systematisches Erwärmen sich ganz unvirulente und abgeschwächte Emulsionen in analoger Weise, wie durch die Trocknung herstellen kann. Denselben Effekt erreicht man, wenn man anstatt verschieden lange Zeit auf 58° ein und dieselbe Zeit (10 Minuten) auf verschiedene Temperaturen erhitzt.

Die durch das Erhitzen erzielten Grade der Abschwächung ergiebt das Resultat der Verimpfung auf Kaninchen. Babes giebt für die Erhitzung der Emulsion auf 58°—56° folgende Daten.

40	Minuten	auf	58°	erwärmtes	Rückenmark	tötet	Kaninchen	nicht mehr	
32	»	»	58°	»	»	»	»	in 20	Tagen
24	»	»	58°	»	»	»	»	» 16	»
24	»	»	56°	»	»	»	»	» 16	»
16	»	»	58°	»	»	»	»	» 12	»
8	»	»	58°	»	»	»	»	» 12	»
4	»	»	58°	»	»	»	»	» 11	»
2	»	»	58°	»	»	»	»	» 9	»

Puscariu stellte folgenden Wirkungswert der 10 Minuten auf verschiedene Temperaturen erhitzten Emulsionen fest.

Ist die Emulsion 10 Minuten erhitzt auf

80°, 70°, 60°, bleiben die Tiere am Leben.

50°	sterben	die	Tiere	nach	11—12	Tagen.
45°	»	»	»	»	11	»
40°	»	»	»	»	10	»
35°	»	»	»	»	9	»
30°	»	»	»	»	9	»

nicht erhitzt sterben die Tiere nach 8 Tagen.

Babes benützt die Methode der Erwärmung nur dann, wenn die Serie des getrockneten Markes durch irgend einen Zufall abgerissen ist. Dass sie wirklich brauchbar ist, das lehrt das Tierexperiment und der Erfolg der Impfungen in Jassy, welche denen anderer Institute nicht nachstehen. Als sehr bequem kann sie doch aber sicher zum mindestens nicht bezeichnet werden, und ist wohl nicht anzunehmen, dass sie anders als als Notbehelf sich sonst Eingang verschafft.

b) Die rumänische Methode.

Babes versuchte die allerdings nur schwach immunisierende Wirkung von auf 80° erhitzten Filtraten von Virus-fixe-Emulsionen, die also als solche unvirulent sind, für die Schutzimpfung zur weiteren Sicherung des Erfolges nutzbar zu machen. Babes geht in der Weise vor, dass er die Gehirnsubstanz von an Virus fixe zu Grunde gegangenen Tieren mit seinem künstlichen Serum im Verhältniss 1:100 emulgiert, dann filtriert und auf 80° erhitzt. Mit dieser Flüssigkeit stellt Babes die Emulsionen der Impfmarke her, die er nach der Pasteurschen Methode trocknet. Seine Erfolge bezeichnet Babes seit Anwendung dieser Methode als ganz vorzüglich. Er hatte seitdem keine Impfverluste mehr, wenn auch in einigen Fällen als Ausdruck der Giftwirkung vorübergehende Paralysen sich einstellten. Der Vollständigkeit halber sei gleich erwähnt, dass Babes außerdem in manchen Fällen gleichzeitig eine Behandlung mit Immunserum anwandte, ein Verfahren auf welches weiter unten noch eingegangen werden wird.

c) Die italienische Methode.

Tizzoni & Centanni bauten die von Wyrsikowsky gefundene Thatsache, dass sich Wutgehirnemulsionen durch Magensaft in systematischer Weise abschwächen lassen, zu einer Methode der Schutzimpfung aus. Sie gründeten darauf die sogenannte italienische Methode der Behandlung, die sich ausschließlich dieses Vorgehens der Abschwächung bedient. Die Erfolge, die Tizzoni & Centanni erzielten, sollen den nach der Pasteurschen Methode angeblich überlegen sein.

d) **Ferrans Methode.**

Dass man in ganz ausgezeichneter Weise Tiere ausschließlich mit unverändertem Virus fixe immunisieren kann, ist bereits mehrfach erörtert worden. FERRAN in Barcelona, wandte eine solche Behandlung auch für die Schutzimpfung am Menschen an. Er handhabt dieselbe so, dass die Möglichkeit eine Rage laboratoire, wie er HÖGYES brieflich mitteilte, ausgeschlossen ist. Die Erfolge sollen günstig sein. Von dem ersten Tausend starben nur zwei, von dem zweiten Tausend gelangte er aber bereits zum 784. Fall, ohne dass nur ein einziger tödlich geendet hätte. Es würden also seine Resultate eine Bestätigung der Anschauungen des Verfassers sein über das Verhältnis, in dem das Virus fixe dem Menschen gegenüber steht.

B. Schutzimpfungen an Tieren.

HÖGYES schlug vor solche Impfungen bei Hunden eventuell zwangsweise einführen zu wollen. Es handelt sich da natürlich in erster Linie um präinfektionelle Impfungen, die ja natürlich möglich sind. Da die Immunität sich vererbt, so erachtet es HÖGYES nicht für unmöglich, dass es gelingt auf diese Weise mit der Zeit die Lyssa der Hunde und damit die der anderen Tiere und der Menschen auszurotten. Für durchführbar hält Verfasser einen solchen Vorschlag kaum.

Eine postinfektionelle Impfung scheint Verfasser absolut verwerflich; da eine solche doch immer in einer Anzahl von Fällen versagt, so birgt sie eine große Gefahr in sich. Das Objekt steht wahrlich dazu in keinem Verhältnisse und tritt hier, wie bei vielen anderen Tierkrankheiten, sicher das allgemein übliche und vorgeschriebene Verfahren des rücksichtslosen Tötens ins vollste Recht.

Anders steht es mit der Schutzimpfung von Herbivoren. Hier schreibt schon das Gesetz nicht eine Tötung des verletzten Tieres vor, denn einmal ist die Infektionsgefahr, die solche kranken Tiere für den Menschen bieten, eine sehr geringe, und dann handelt es sich hier ja um erhebliche Objekte, die nicht ohne weiteres dem Nationalwohlstand entzogen werden können.

Wie wir gesehen, gelingt es Herbivoren durch intravenöse Injektionen von Speichel wütender Tiere und, was für die Impfung natürlich jetzt allein in Betracht kommt, von Virus-fixe-Emulsionen wutimmun zu machen, und hat sich eine solche Behandlung auch noch nach der Infektion als gangbar erwiesen (NOCARD & ROUX). Mit dieser Methode sind Kühe und Pferde von manchen Seiten (MONCET) erfolgreich behandelt worden. Andere Autoren waren weniger glücklich. So berichtet CONTE, dass ihm von 5 Pferden, die er wenige Tage nach der Verletzung behandelte, 4 an Tollwut zu Grunde gingen. Das Geschick des 5. Tieres war nicht zu ermitteln.

Auch die HÖGYESsche Methode, die allerdings etwas umständlicher ist, eignet sich für die Behandlung von Tieren. Es berichten über solche Impfungen z. B. KURTZ & AUJESZKY. Unter 47 Fohlen brach bei 7 Tollwut aus. Die Untersuchung der übrigen ergab bei 7 das Vorhandensein von Narben. Alle diese Tiere wurden dann nach HÖGYES behandelt und blieben gesund. Möglicherweise handelt es sich da um einen Erfolg der Schutzimpfung.

Die experimentell festgestellte Möglichkeit der Impfbehandlung nach Lyssainfektion bei Tieren und die wenn auch noch spärlichen Erfolge

sollten doch dazu beitragen, bei geeigneten Fällen, also in erster Linie bei Verletzungen von Rindern und Pferden wenigstens den Versuch zu machen, durch eine postinfektionelle Behandlung zu retten, was noch zu retten ist.

Erfolge der Schutzimpfung.

Bei Beurteilung der Erfolge der Schutzimpfung verschiedener Anstalten sind stets verschiedene Faktoren in Rechnung zu ziehen. So muss man sich immer die Frage vorlegen, wie steht es denn mit der Beobachtung der Entlassenen, ist diese eine zuverlässige? Bei vielen exotischen Instituten ist das sicher nicht der Fall und kann auch nicht möglich sein, denn nur mit Hilfe der Behörden wird sich eine genaue Kontrolle durchführen lassen. Auch hier können wohl die deutschen Bestimmungen als höchst zweckmäßig angesehen werden, die eine einjährige Beobachtung der Heimatsbehörde des Entlassenen garantieren. Stirbt innerhalb dieser Zeit der Patient an Lyssa oder an verdächtigen Symptomen, so hat die polizeiliche Eröffnung der Schädelhöhle zu erfolgen und ist nebst Krankheitsbericht Gehirn in Glycerin eingelegt zur Anstellung der diagnostischen Impfung dem Impfinstitut einzusenden.

Gewiss lässt sich hier der Einwand machen, dass auch Todesfälle an Wut später als ein Jahr nach der Entlassung aus der Behandlung vorkommen. Das sind aber so exorbitant seltene Fälle, dass sie im allgemeinen nicht berücksichtigt zu werden brauchen, und wird dann auch so sicher Mitteilung erfolgen.

Wenn es so durch geeignete Maßnahmen auch gelingt mit Sicherheit festzustellen, wieviel der Geimpften eventuell trotz der Impfung an Wut zu Grunde gehen, so lässt sich eine genaue zahlenmäßige Angabe der durch die Impfung Geretteten nicht machen, da, wie wir gesehen, die Anschauungen über den Prozentsatz der Todesfälle bei Nichtbehandelten weit auseinandergehen.

Des ferneren ist bei der Beurteilung der Erfolge der Behandlung zu berücksichtigen, dass nach allen Beobachtungen Immunität erst c. 14 Tage nach Abschluss der Behandlung eingetreten zu sein scheint. Infolgedessen ist es eigentlich nicht angängig Todesfälle, die in dieser Zeit auftreten, als Misserfolge der Schutzimpfung anzusehen. Infolgedessen besteht der Brauch, definitiv nur diejenigen Todesfälle zu rechnen, die sich nach dem 15. Tag der Entlassung ereignen. Die Zahlen, die das Pariser Institut für die Jahre 1886—1902 angiebt, sind folgende:

	Zahl der Behandelten	Todesfälle nach 15 Tagen	%
1886	2071	25	0,94
87	1770	14	0,79
88	1662	9	0,55
89	1830	7	0,38
90	1540	5	0,32
91	1559	4	0,25
92	1790	4	0,22
93	1648	6	0,36
94	1387	7	0,50
95	1520	5	0,33
96	1308	4	0,30
97	1526	6	0,39
98	1465	3	0,20
99	1614	4	0,25
1900	1420	4	0,35
01	1321	5	0,38
02	1105	2	0,18

... ähnliche Resultate; so starben z. B. ... Jahren 1892—1901 von 939 % behandelten ... 15 Tage nach Abschluss der Behandlung. ... Erfolge in Lille, wo von 1897 Behandelten

... Institutes beträgt für die Zeit 1898—1901 ... die einzelnen Jahre verteilen sich die Todes-

... Behandelte	Todesfälle nach 15 Tagen	%
[illegible]	0	0
[illegible]	1	0,27
[illegible]32	2	0,6
[illegible]	3	0,87

... zum Teil etwas höher zu liegen als die des ... das ist nur scheinbar; es ist der Erfolg der ... folgenden Gründen in der deutschen Anstalt mindestens ... Es giebt, soweit dem Verfasser wenigstens ... anderes Institut, bei dem die Behandelten der Gruppe ... Gruppe B in so starker Weise die der Gruppe C ... im deutschen Institut dank den bei der Einrichtung ... nahmen zur Erlangung der Köpfe der gebissenen Tiere ... Einrichtungen besteht. Je mehr die Gruppe C sinkt ... dann auch wohl möglich hier Wut anzunehmen ist, d. h. ... Auswahl der Aufzunehmenden ist, um so mehr wird die ... thatsächlich nur Infizierte zu behandeln. Dies wird ... unter Umständen in einer etwas höheren Mortalität zum ... kommen. Die Verteilung der Gebissenen der einzelnen Gruppen ... prozentualiter für die Jahre 1898—1901 im Berliner ... folgt:

Gruppe	A	B	C
1898	64,9	24,9	10,2
1899	75,8	11,3	12,9
1900	65,4	17,7	10,9
1901	64,4	26,0	9,6

... wir im Vergleich dazu die entsprechenden Zahlen des Pariser ... aus dem Jahre 1902, welches ungefähr die gleiche Zahl von ... umfasst (1102) an, so erhalten wir folgenden Wert:

A : 13,5 % B : 56,5 % C : 30 %.

... vielen Instituten verschieben sich die Zahlen noch ganz bedeu... zu Ungunsten der Gruppe A u. B.

... wir zusammen, so beträgt die Mortalität der Gebissenen und ... behandelten ca. 6—10 % und sinkt sie dank der Pasteurschen ... impfung auf durchschnittlich 0,3—0,5 % herab.

Die Theorie der Schutzimpfung.

Völlige Klarheit über das Zustandekommen der Immunität herrscht noch nicht, doch haben sich die Anschauungen wohl so weit geklärt, dass man ein im großen und ganzen richtiges Bild sich über diesen Vorgang machen kann.

Als wohl nicht zutreffend werden die Anschauungen von HÖGYES bezeichnet werden müssen. Dieser nahm an, dass es sich bei der Lyssaimmunisierung um Schaffung eines spezifisch refraktären Zustand des Zentralnervensystems handele. Die Nervenzellen werden durch die allmähliche Zufuhr von Lyssagift mit diesem imprägniert, so dass die später von der Verletzung ins Zentralnervensystem gelangenden Mikroben nur lyssatoxinfeste Nervenzellen vorfinden.

Gegen diese Theorie machte Verfasser geltend, warum denn nicht die Immunisierung am Menschen gerade so gut mit Straßenvirus als mit Virus fixe durchgeführt werden könnte, und wie es dann möglich sein sollte, durch eine einmalige Injektion sehr großer Mengen Virus und zwar Virus fixe glatt zu immunisieren.

Verfasser versuchte eine andere Erklärung zu geben und ging zunächst davon aus, dass das Virus fixe offenbar als immunisierendes Agens eine ganz besondere Stelle einnimmt. Dass dasselbe in der Praxis der Schutzimpfung sich als ganz uninfektiös erwiesen hat, und dass auch sonst bei subkutaner Applikation die Tendenz desselben zu infizieren minimal ist im Vergleich zum Virus der Straße, ist weiter oben erörtert worden. Ebenso ist gezeigt worden, dass damit aber seine toxischen Fähigkeiten nichts zu tun haben. Wenn es infolge der systematischen Kaninchenpassagen, vielleicht auch besonders durch das konstante Einbringen in das Gehirn, an seinen vitalen Fähigkeiten eingebüßt hat, und sich gegen die an ungünstigeren Stellen auf das Virus eindrängenden Momente nicht halten kann, so braucht seine Toxizität nicht geringer zu sein, als die des Virus der Straße.

Fassen wir zusammen, so immunisieren wir erstens mit einem Virus, welches relativ leicht im Organismus zerstört wird, und zweitens mit einem solchen, dass von den bekannten Arten des Wutvirus sich durch die größte Giftigkeit auszeichnet. Dass nun diese Wuttoxine zum mindesten eine erhebliche Rolle in der Tollwutimmunität spielen, das wissen wir durch die Untersuchungen von BABES, der zeigte, dass man mit unvirulentem aber noch immerhin toxischem Material immunisieren kann, wenn auch nicht in durchweg ausreichender Weise, so dass BABES diese Toxine nur als Hilfsmittel der Behandlung bewertet und auch nur bewerten kann.

Man kann wohl sicher annehmen, dass diese stabilen neben leichter zerstörbaren Toxinen es sind, die die Immunität, wie sie die Schutzimpfung erzeugt, hervorrufen. Ein großer prinzipieller Unterschied zwischen der Immunisierung mit dem lebenden Virus und der durch Toxine kann doch wohl kaum als bestehend angenommen werden. Der Unterschied ist sicher nur ein gradueller, bedingt dadurch, dass es zwar gelingt, Wuttoxine aus totem Material darzustellen, dass dies aber nur ein minimaler Bruchteil der vorhandenen ist, und dass sicher für die Immunität wertvolle labile Stoffe bei den eingreifenden Methoden der Darstellung zu Grunde gehen. Das ist doch auch nicht etwas, was mit den übrigen Erfahrungen im Widerspruch steht. Will man ein Kaninchen gegen Cholera immunisieren, so kann man dies mit totem, oder mit lebendem Material erreichen. Nimmt man totes, so muss man schon die kolossale Dose von 3 abgetöteten Agarkulturen injizieren, nimmt man lebende, so reicht schon zur Erzielung desselben Effektes der Bruchteil einer einzigen Oese aus. Auch dies kann doch nur durch eine Schädigung von für die Immunität wichtigeren Substanzen durch das Erwärmen erklärt werden.

Wenn daher Verfasser die Abtötung des Virus durch den Organismus als eine so schonende bezeichnet, wie es sonst nicht erreicht werden kann, so widersprechen dem nicht, wie KRAUS meint, die Versuche von BABES mit Wuttoxinen zu immunisieren, sondern sie bestätigen sie vielmehr.

Verfasser fasste seine Anschauungen über das Zustandekommen der Immunität nach der Schutzimpfung in folgenden Worten zusammen.

»Das lebende aber durch die Kaninchenpassagen modifizierte Wutvirus wird infolge seiner dem menschlichen Organismus gegenüber herabgesetzten Resistenz, ehe es das Zentralnervensystem erreichen kann, sicher abgetötet. Der nun frei werdende Inhalt des abgetöteten und der Auflösung verfallenen Wutmikroben übt den notwendigen, die Immunität hervorrufenden Reiz auf die Organe aus, welche dazu berufen sind die spezifischen Antikörper der Lyssa zu produzieren.«

Die Lyssaimmunität ist demnach in Parallele zu stellen mit den Vorgängen, die sich bei der Immunisierung gegen Cholera, Typhus, Pest u. s. w. abspielen. Verfasser glaubt deshalb auch, dass die gewonnenen Schutzstoffe ausschließlich oder vorwiegend in die Gruppe der baktericiden gehören, und dass antitoxische im wahren Sinne quantitativ sicher hinter diesen zurückstehen werden.

Gegen diese Anschauungen hat sich BABES gewandt. Auf seine Einwände gegen die Annahme der Resistenzabschwächung des Virus fixe ist bereits weiter oben (Virus fixe und Straßenwut) eingegangen worden. Es sei hier nur angeführt, wie denn nach den Anschauungen von BABES das Zustandekommen der Immunität nach der Schutzimpfung zu erklären sei. BABES sagt:

»Die Schutzimpfung mit Virus fixe darf so gedacht werden, dass der Organismus hierdurch zur Bereitung antirabischen Serums angeregt wird, welches Serum den Mikroben zerstört. Die auffallende Leukocytose, welche ich bei der Wut nachweisen konnte, scheint dafür zu sprechen, dass den Leukocyten eine große Rolle bei der Bildung oder Vermehrung der Immunkörper zukommt. Jedenfalls stehen die Alexine oder Komplexwerte in inniger Beziehung zu den Leukozyten und nach BORDET ist auch der Zwischenkörper ein Produkt derselben. Infolge der Injektion kommt es zunächst darauf an, ob der Organismus genügenden Zwischenkörper besitzt, um das Virus an das Komplement zu binden. Offenbar besitzen Mensch und Affe größere Mengen des Immunkörpers derselben als Kaninchen, indem meine Untersuchungen dazu führten anzunehmen, dass das Blut immunisierter Menschen kräftiger immunisiert als jenes von Tieren, und selbst normales Menschenblut und menschliche Gehirnsubstanz besser gegen Wut schützen als normales Kaninchenblut oder Kaninchenhirn.

Wenn nun das Wutvirus lange Zeit durch den Kaninchenkörper geleitet wird, wo es keine kräftigen Antikörper findet, wird es offenbar schon von den normalen Antikörpern des Menschen energischer angegriffen und gebunden, indem dieser Vorgang selbst zur Vermehrung des Zwischenkörpers oder mit anderen Worten zur Immunisierung führt.«

Diese Worte, besonders aber die letzten hier gesperrt gedruckten (im Original sind sie es nicht) decken sich nach Ansicht des Verfassers völlig mit den von ihm vertretenen Anschauungen, so dass eine prinzipielle Meinungsverschiedenheit über das Zustandekommen der Lyssaimmunität nach der Schutzimpfung zwischen BABES und Verfasser demnach wohl kaum besteht.

In letzterer Zeit haben sich dann noch KRAUS, KELLER & CLAIRMONT experimentell mit dieser Frage beschäftigt, und sind unter Beibringung eines bedeutenden und wichtigen Thatsachenmaterials zu denselben Anschauungen gekommen, wie sie Verfasser vornehmlich aus dem ungeheuren Material der menschlichen Schutzimpfung im Verein mit einigen Experimenten von ihm und vielen anderen geschöpft hat, und wohl trotz der gegenteiligen Ansicht dieser Autoren zu schöpfen berechtigt war.

Auch diese Autoren bekennen sich zu der Anschauung, dass das Wesen der Lyssaimmunität sich mit der gegen Cholera u. s. w. erzeugten deckt. Sie konnten die früher gefundene Thatsache bestätigen, dass das Serum normaler Tiere nicht, wohl aber das immunisierter Tiere rabicid wirkt. Sie konnten ferner im Tier den überaus wichtigen Nachweis erbringen, dass das einem Immuntier eingeführte Virus, sei es nun intracerebral sei es intravenös verabfolgt, zerstört wird, dass also der Schutz offenbar in dieser rabiciden Wirkung des Serums zu suchen ist. Allerdings stehen sie hier, wie von ihnen hervorgehoben wird, in einem Widerspruch zu CENTANNI, der zeigte, dass vaccinierte Tiere, deren Serum rabicide Eigenschaften hat, bei zu frühzeitiger Infektion dieser erliegen. Dieser Autor stellte dann noch fest, dass in einem späteren Zeitpunkt das Tier noch immun ist, ohne dass dem Serum noch rabicide Wirkungen zukommen.

Letzterer Punkt steht ganz besonders nach Ansicht des Verfassers nicht in einem Widerspruch zu den Arbeiten von KRAUS und seinen Mitarbeitern, denn in der praktischen Immunisierung sind auch derartige Verhältnisse bekannt, in welchen wohl der schließliche Eintritt einer histogenen Immunität angenommen werden muss.

Dass die Verhältnisse bei der Schutzimpfung des Menschen grade so liegen, konnten dann gleichfalls KRAUS & KREISSL nachweisen, die zeigten, dass normalen Menschenseris selbst in Dosen von 1 ccm keine rabicide Wirkung zukommt, während im Serum von 5 Schutzgeimpften sich 18—22 Tage nach dem Abschluss der Impfung rabicide Eigenschaften nachweisen ließen.

Es sei nun noch gestattet, aus Anlass dieser theoretischen Betrachtungen über das Zustandekommen der Immunität die Frage kurz zu erörtern, ob und wieweit etwa die fortgeschrittenen theoretischen Kenntnisse der Anlass zu einer Revision der Methoden der Impfung sein könnten.

Dass eine Schutzimpfung stets mit Erfolg verbunden sein muss, das wird sich niemals erreichen lassen. Ebenso wie wir sehen, dass einzelne Tiere bei Immunisierungsversuchen sich ablehnend verhalten, und nicht zur Produktion eines hochwertigen Immunserums gebracht werden können, oder wie auch die Pockenschutzimpfung in einem minimalen Bruchteil zwar, aber doch immerhin in manchen Fällen, nicht zu einem Impfschutz führt, so muss sicher auch bei der Immunisierung gegen Tollwut damit gerechnet werden, dass nicht bei allen Menschen der Schutz hoch genug getrieben werden kann. Es sei hier vielleicht an eine Beobachtung erinnert, die Verfasser bei der intraperitonealen Immunisierung von Kaninchen machte: Es gelang, mit einer einzigen Ausnahme, allen Tieren den höchsten Grad der Immunität zu verleihen; das Tier, das sich nicht als immun erwies, war tragend. Solche individuelle Verhältnisse werden aber auch bei der humanen Schutzimpfung stets mitspielen.

Dann braucht die Immunität Zeit. KRAUS & KREISSL zeigten, dass erst nach rund 3 Wochen rabicide Stoffe im Serum nachweisbar waren. Den Eintritt der Immunität rechnet man auf Grund des Tierexperimentes

erst zu Beginn der 3. Woche nach Abschluss der Behandlung. Dieser späte Eintritt der Immunität ist aber doch offenbar bedingt durch die schonende Behandlung, die erst allmählich nennenswerte Mengen wirklichen Virus zuführt. Sollte man nun in der Erkenntnis der Ungefährlichkeit des Virus fixe für den Menschen bei subkutanerApplikation nicht sofort mit großen Mengen frischen Materials in allen Fällen vorgehen? Die Experimente des Verfassers hatten gezeigt, dass mit einer einzigen Injektion immunisierte Kaninchen schon am 12. Tage nach Beginn der Behandlung völlig refraktär waren. Da so kurze Inkubationen wohl kaum beim Menschen vorkommen, müsste man also mit einer ähnlichen Methode thatsächlich alle Menschen, die sich überhaupt immunisieren lassen, so schnell immunisieren können, dass die mehr oder weniger lange Dauer der Inkubation ganz gleichgiltig wäre. Die Injektionsschemata vieler Institute haben solchen Erwägungen zum Teil Rechnung getragen, und man ist dazu gekommen immer früher virulentes Material zu geben. Verfasser glaubt, dass man wohl berechtigt wäre hier allmählich immer intensiver vorzugehen, allerdings wird man zunächst eins nicht vernachlässigen dürfen, dass das Tollwutmark nicht nur virulent, sondern toxisch ist, und zwar, wie Babes gezeigt hat, auch toxisch für den Menschen. Dieser letztere Umstand wird immer zu großer Vorsicht bei einer weiteren Verstärkung führen müssen und würde wohl auch die Ursache sein, dass eine Behandlung mit einer einzigen oder wenigen Injektionen sich als nicht gangbar erweisen würde.

Spezifische Schutzstoffe und deren Anwendung in der Praxis.

Babes & Lepp waren die ersten, die zeigten, dass das Serum gegen Wut immunisierter Tiere Eigenschaften hat, die es befähigen, anderen Tieren Immunität zu verleihen. Diese im Jahre 1889 publizierten Experimente waren um so bedeutsamer, als es die ersten waren, die überhaupt in exakter Weise zeigten, dass in das Serum des immunisierten Tieres Stoffe übergehen, welche gegen das Virus, mit dem das Tier behandelt war, gerichtete Eigenschaften haben.

Babes & Lepp und später Babes & Cerschez konnten feststellen, dass es gelingt, mit dem Serum systematisch immunisierter Hunde andere Hunde sowohl gegen eine subdurale Infektion mit Straßenwut, wie auch gegen die natürliche Infektion durch den Biss toller Hunde zu schützen. Kaninchen zu schützen gelang nicht vollkommen, doch wurde die Inkubation so verzögert, dass an der Möglichkeit, mit einem noch besseren Serum Schutz zu erzielen, nicht zu zweifeln ist, denn die Kontrollkaninchen gingen nach 18—21 Tagen zu Grunde, während die vaccinierten Tiere erst 50—62 Tage nach der Infektion der Wut erlagen. Bei späteren Versuchen wurden übrigens so günstige Resultate an Kaninchen nicht wieder erreicht, wohl aber stets an Hunden. Hier war das Serum auch dann noch wirksam, wenn es gleich nach der Infektion gegeben wurde. Später gelang es Babes & Talasescu in zwei Fällen nach der Infektion auch Kaninchen durch Immunblut zu retten, aber diese Tiere erhielten während 12 Tage täglich 2—10 ccm Serum! Experimentell war also durch diese Versuche schon der Schutzwert eines Lyssaimmunserums in jeder Beziehung bewiesen worden.

Auf dieser Basis arbeiteten dann TIZZONI & SCHWARZ und später TIZZONI & CENTANNI weiter, und konnten die Resultate von BABES und seinen Mitarbeitern im vollen Umfang bestätigt werden. Diesen Autoren gelang es dann Schafe und Hunde, die sie mittels der italienischen Methode (Abschwächung des Virus durch Magensaft) immunisierten, zu einer sehr bedeutenden Höhe der Immunität zu treiben. Sie konnten ein Serum erzielen, von dem $1^1/_2$ Tropfen genügten, um ein Kaninchen von 2 kg gegen die Infektion mit Straßenwut zu schützen. Der Schutzwert dem fixen Virus gegenüber war natürlich ein erheblich geringerer. Es waren hier für ein 1 kg schweres Kaninchen 10 ccm erforderlich. Diese Differenz ist allerdings eine ganz kolossale, und sie legt die Vermutung nahe, dass das angewandte Straßenvirus doch zu einem gewissen Grade wenigstens abgeschwächt war, was dann die im Vergleich zu anderen Autoren und zu den Erfolgen bei Anwendung des fixen Virus so überaus glänzenden Resultate erklären würde. Aber auch dann sind die Ergebnisse von TIZZONI und seinen Mitarbeitern hochbedeutsame.

Es lag nun nahe, diese Resultate wenigstens insofern für die Schutzimpfung nutzbar zu machen, dass man zu einer Simultanimpfung überging, bei der gleichzeitig Serum und Virus gegeben wurde. Auch hier gebührt wieder BABES das Verdienst der Initiative und er hat schon im Jahre 1890 sein Augenmerk auf die Simultanimpfung gerichtet, die später an anderer Stelle so oft Triumphe feiern sollte, und die Immunsera für die Prophylaxe verwandt. BABES berichtet über die erste Anwendung des Serums als Prophylacticum wie folgt:

»Die ersten Fälle, in welchen ich diese Methode ausgeführt hatte, betrafen 12 von Wölfen furchtbar am Kopf gebissene Personen aus der Bukowina. 12 zu gleicher Zeit von den Wölfen weniger stark gebissene Personen wurden nur nach der modifizierten PASTEURschen Methode geimpft; 5 dieser Personen kamen erst nach 10 Tagen in Behandlung, und bei einer deklarierte sich die Wut schon 4 Tage später. Die 12 stärker gebissenen Personen bekamen zugleich mit der PASTEURschen Impfung jeden Tag 10 g Blut immunisierter Hunde und Menschen. Eine einzige dieser Personen starb im Verlauf der Behandlung an Wut, während 2 der weniger schwer gebissenen, aber nur nach PASTEUR geimpften während der Behandlung starben. Ebenso starb die einzige gebissene Person, die sich der Behandlung nicht unterworfen hatte. Seitdem bekommen alle schwer am Kopf gebissenen Personen zu Beginn der Behandlung 2—3 Injektionen immunen Blutes oder Blutserums und dieselben werden noch 2—3mal in den Pausen der PASTEURschen Behandlung wiederholt.«

Angesichts der Impferfolge, die BABES mit dieser »rumänischen Methode« hatte, und der experimentellen Feststellungen lässt sich wohl nicht mehr daran zweifeln, dass einem Lyssaimmunserum ein prophylaktischer Wert zukommt, und dass es sich voraussichtlich als Prophylacticum allmählich weiter einbürgern wird.

Wenn nun aber auch Hoffnungen auf Grund der von TIZZONI & CENTANNI mitgeteilten Heilungen von bereits wutkranken Kaninchen durch Serum auf dieses als Therapeuticum gesetzt worden sind, so muss unumwunden eingestanden werden, dass sich solche auch nicht im geringsten bei kritischer Betrachtung erfüllt haben, und es scheint mir auch nach Lage der Sache die Aussicht auf ein Heilmittel gegen die Tollwut recht gering zu sein. BABES hat in dieser Richtung hin Versuche am Menschen angestellt, ohne jeden Erfolg.

Auch die Rettung des Wutkranken durch Einverleibung von Gehirn wutimmunisierter Tiere, dem nach den Untersuchungen von Babes, Högyes und Centanni erhebliche Mengen von Schutzstoffen anhaften, ist, wie Babes berichtet, niemals gelungen. Auch Verfasser hat in einem Fall von Lyssa humana Injektionen von dem ganzen Gehirn eines hochimmunen Hundes ohne den allergeringsten Erfolg gegeben.

Die Aussichtslosigkeit der Behandlung mit einem Immunserum erklärt sich wohl zunächst aus der besonderen Wirkungsweise des Immunblutes. Die Wirkung des Immunserums ist, wie nach der Erörterung des Zustandekommens der Immunität angenommen werden muss, eine sicherlich zum mindesten vorwiegend rabicide. Die Symptome der Lyssa sind aber der Ausdruck einer schweren Vergiftung. So kann ein solches Serum wohl als Prophylacticum unter Umständen vorzüglich wirken, ohne dabei auch nur in der Lage zu sein, den Gang der einmal ausgebrochenen Krankheit irgendwie wesentlich zu beeinflussen.

Dass das Immunserum thatsächlich rabicid wirkt, wurde zuerst von Babes ermittelt. Dieser Autor vermischte verschiedene Quantitäten eines Immunserums mit demselben oder kleineren Mengen einer Virus-fixe-Emulsion 1:10, injizierte diese Gemische und konnte so zeigen, dass bei genügender Immunität diese Serumgemische unvirulent geworden waren, dass also durch das Immunserum eine Abtötung des Virus stattgefunden haben musste. In analoger Weise stellten Tizzoni & Schwarz und Tizzoni & Centanni ihre Versuche an.

Von großer Wichtigkeit für eine rationelle Methode der Bewertung eines Lyssaimmunserums sind die schon öfters citierten Arbeiten von Kraus und seinen Mitarbeitern Keller, Clairmont und Maresch.

Zunächst zeigten diese Autoren, dass die Technik der Bewertung rabicider Sera doch noch feiner behandelt werden müsste, als es bisher geschehen war, wenn man wirklich exakte und vergleichsfähige Resultate erhalten will.

Diese Autoren bedienten sich als Infektionsdosis einer relativ kleinen Virusmenge, und zwar benutzten sie Dosen von 0,5—1,0 ccm einer Gehirnemulsion 1:100, die durch Papier filtriert war, um alle gröberen Partikelchen, die sonst den Versuch stören, zu beseitigen. Diesen Virusdosen wurden steigende Mengen des zu prüfenden Serums bis zu Dosen von 0,5 ccm hinzugefügt. Nach 18stündigem Kontakt wurden die Gemische durch Verimpfung auf Infektiosität geprüft.

Nach dieser Methode lassen sich mit Sicherheit kleine Mengen von rabicider Substanz nachweisen, da die Infektionsdosis nicht eine kolossale, wenn auch noch sicher ausreichende ist, und alle gröberen Partikelchen, die der Einwirkung der rabiciden Substanz nicht zugängig sein könnten, ausgeschaltet sind.

Diese Autoren bestätigten dann auch mit ihren feineren Methoden, wie schon oben erwähnt, das Auftreten dieser rabiciden Substanzen im Blut der immunisierten Tiere. Sie konnten ferner zeigen, dass die Produktion dieser Stoffe bei Tieren, die überhaupt nicht oder nur im ganz geringen Grade für Wut empfänglich sind, nicht gelingt. So lassen sich baktericide Substanzen nicht erzielen bei Hühnern und Tauben.

Man kann vielleicht daraus den Schluss ableiten, dass je empfänglicher ein Tier gegen Lyssa ist, um so besser es sich zur Serumgewinnung eignet. Damit würde die Behauptung Calabreses in einer gewissen Uebereinstimmung stehen, dass Immunsera von Kaninchen wirksamer als solche von Schafen sind. Allerdings darf man nach den neueren For-

schungen über Immunität dies wohl nicht verallgemeinern, denn das ist wohl sicher, dass für jede Tierart das Serum das wirksamste ist, welches von derselben Art stammt, und dass ein solches einem heterogenen immer vorzuziehen ist.

Es wäre dann schließlich noch eines Sekretes zu gedenken, dem rabicide Eigenschaften zugeschrieben werden: das ist die Galle von an Lyssa zu Grunde gegangenen Tieren.

Frantzius teilte mit, dass solche Galle imstande wäre, Virus zu vernichten. Diesen Untersuchungen ist von Vallée und von Salomon widersprochen, die der Galle als solcher eine antiseptische Wirkung zuerkannten. Kraus ist dann wieder für Frantzius eingetreten, wenn er auch dessen Versuchsanordnung, Impfung mit Galle-Virusgemisch, für verkehrt hält. Dieser Autor ließ Galle mit Virus 15 Minuten in Kontakt, zentrifugierte das Virus von der auf Kaninchen an und für sich giftig wirkenden Galle ab, wusch dann nochmals und konnte feststellen, dass thatsächlich eine Entgiftung eingetreten war.

Irgend welche praktische Bedeutung kommt dieser Gallenwirkung nicht zu, die wohl auch noch nicht genügend genug studiert ist, um sie als wirklich spezifisch anzusprechen.

Litteratur.

I. Abteilung 1886—1895.

Enthält nur die wichtigsten Publikationen. Vollständige Litteraturangabe dieses Zeitabschnittes siehe in »Högyes, Lyssa. Wien 1897.

Babes, Ueber die bei Pasteur gemachten Erfahrungen in Betreff der Schutzimpfung: Oesterr. Vereins-Monatsschr., 1887. — Ders., Note sur la rage expérimentale. Journ. d. connais. méd., 1887. — Ders., Ueber die Natur des Wutgiftes. Centralbl. f. Bakt., Bd. II, 1887. — Ders., Studien über die Wutkrankheit. Virchows Archiv, 1887. — Ders., Weitere Versuche über Hundswut. Centralbl. f. med. Wiss., 1888. — Ders., Untersuchungen über Hundswut. Ebd., 1888. — Ders., Sur une élevation de température dans la période d'incubation de la rage. Ann. Pasteur, 1888. — Ders., Étude sur la rage. Ann. de l'Inst. Bucarest, 1888/89. — Ders., Bemerkungen, die Leitung des Wutgiftes durch die Nerven betreffend. Fortschr. d. Med., 1889. — Ders., Impfung von Menschen, welche von tollen Wölfen gebissen sind. Berl. klin. Woch., 1891. — Ders., Sur certains caractères des lésions histologiques de la rage. Ann. Pasteur, 1892. — Ders., Étude sur la rage. VII. internat. Congr. f. Hyg. u. Demograph. London 1892. — Ders., Ueber die ersten erfolgreichen Impfungen gegen Hundswut mittelst des Blutes immunisierter Tiere. Berl. klin. Woch., 1892. — Ders., Méthode roumaine dans le traitement de la rage. Ann. de l'Inst. Bucarest, 1894/95.

Babes & Lepp, Recherches sur la Vaccination antirabique. Ann. Pasteur, 1889.

Babes & Cerchez, Expériences sur l'atténuation du virus fixe rabique. Ibid., 1891.

Babes, Asador & Mironescu, Études sur le sérum antirabique. Ann. de l'Inst. Bucarest, 1894/95.

Babes & Telasescu, Études sur la rage. Ann. Pasteur, 1894.

Bombicci, Sulla virulenza delle capsule surrenali del coniglio nella rabbia. Riforma med., 1890.

Bujwid, Einige Mitteilungen über Tollwut und Pasteursche Kur. Centralbl. f. Bakt., 1888. — Ders., La méthode Pasteur à Varsovie. Internat. Congr. f. Hyg. u. Demograph., Paris 1890.

Celli & Marino Zuppi, Sulla transmissione del virus rabico da cane a cane. Ann. dell'Inst. d'Igiene di Roma, 1892.

Centanni, Il metodo italiano di vaccinazione antirabbica. Riform. med., 1892. — Die spezifische Immunisation der Elemente der Gewebe. Deutsche med. Woch., 1893.

Ferran, Nota sobre la inoculation antirab. etc. Siglo méd. Madrid, 1888.

v. Frisch, Ueber Pasteurs Präventivimpfungen gegen Hundswut. Kaiserl. Akad. d. Wiss. in Wien (Akad. Anzeiger) 1886. — Ders., Weitere Mitteilungen über Pasteurs Schutzimpfungen gegen Hundswut. Wiener med. Presse, 1886. — Ders., Die Behandlung der Wutkrankheit. Wien 1887.

Galtier, Sur la rage du lapin. Compt. rend. de l'acad., 1879. — Ders., Les injections du virus rabique dans le torrent circulatoire etc. Ibid., 1881. — Ders., Persistance de la virulence rabique dans les cadavres enfouis. Ibid., 1888. — Ders., Nouvelles expériences tendant à démonter l'efficacité des injections intravéneuses etc. Ibid., 1888.

Gamaleïa, Sur les lésions rabiques. Ann. Pasteur, 1887.

Golgi, Ueber die pathologische Histologie der Rabies experimentalis. Berl. klin. Woch., 1894.

Helman, Action du virus rabique introduit dans le tissu cellulaire. Ann. Pasteur, 1889. — Ders., Untersuchungen über Hundswut. Arch. f. Biologie, 1893.

Högyes, Vereinfachung des Pasteurschen Verfahrens der Hundswut-Präventivimpfung. The Lancet, 1887. — Ders., Vergleichung des Pariser und des Budapester fixen Lyssavirus. Pester med. chirurg. Presse, 1887. — Ders., Le virus rabique des chiens de rues dans ses passages de lapin à lapin. Ann. Pasteur, 1888. — Ders., Ueber die Ergebnisse seiner mehrjährigen Untersuchungen über den Wert der Pasteurschen Lyssaimpfungen. Centralbl. f. Bakt., 1888. — Ders., Die experimentelle Basis der antirabischen Schutzimpfungen Pasteurs. Stuttgart 1889.

Mori, Richerche sperimentali sulla rabbia. Il Raccoglitore, 1887.

Nocard, La prophylaxie de la rage après morsure. Rec. de méd. vét., 1887. — Passage du virus rabique dans le lait. Ann. Pasteur, 1887. — Ders., Le diagnostic de la rage avant et après la mort. Ibid., 1888. — Ders., La rage et les moyens de s'en préserver. Paris 1894. — Ders., A quel moment le virus rabique apparaît-il dans la bave des anim. enragés? Ann. Past., 1890.

Nocard & Roux, Expériences sur la vaccination des ruminants contre la rage par injections intraveneuses de virus rabique. Ann. Pasteur, 1888.

Nocard, Roux & Bardach, Der Uebergang des Wutvirus in die Milch. Rec. de méd. vét., 1889.

Paltauf, Ueber Schutzimpfungen gegen Wut. Hyg. Rundsch., 1895.

Pasteur, Rage. Internat. med. Kongress, Kopenhagen, 1884. — Ders., Méthode pour prévenir la rage après morsure. Compt. rend. de l'acad., 1885. — Resultats de l'application de la méthode pour prévenir la rage après morsure. Ibid., 1886. — Ders., Nouvelle communication sur la rage. Ibid., 1886. — Ders., Lettre sur la rage. Ann. Pasteur, 1887. — Ders., Sur la méthode de prophylaxie de la rage après morsure. Compt. rend. de l'acad., 1889.

Pasteur, Chamberland, Roux & Thuillier, Note sur la rage. Ibid., 1881. — Dies., Nouveaux faits pour servir à la connaissance de la rage. Ibid., 1882.

Pasteur, Chamberland & Roux, Nouvelle communication sur la rage. Compt. rend. de l'acad., 1884. — Dies., Sur la rage. Ibid., 1884.

Protopopoff, Zur Immunität für Tollwutgift bei Hunden. Centralbl. f. Bakt., 1888. Einige Bemerkungen über die Hundswut. Ibid., 1889.

Puscariu & Vesesco, Essais de vaccination antirabique avec le Virus atteuné par la chaleur. Ann. Pasteur, 1895.

Roux, Note sur un moyen de conserver les moëlles rabiques avec leur virulence. Ann. Pasteur, 1887. — Ders., Note sur la présence du virus rabique dans les nerfs. Ibid., 1888. — Ders., Note sur l'immunité conférée aux chiens contre la rage par injections intraveneuses. Ibid., 1888. — Ders., Note sur la présence du virus rabique dans les nerfs. Ibid., 1889.

Russo-Travali & Brancaleone, Sulla resistenza del virus rabico alla putrefazione. Riform. med., 1889.

Schaffer, Histologische Untersuchungen eines Falles von Lyssa. Arch f. Psychiatrie, 1887. — Ders., Pathologie und pathologische Anatomie der Lyssa. Zieglers Beitr., Bd. 7, 1899.

Semmer, Résumé des recherches de M. C. Helman sur la rage. Arch. des scienc. biologiques. Petersbourg 1893.

Tizzoni & Schwarz, Il siero di sangue di animali vaccinali contra la rabbia etc. Riforma med., 1891.

Tizzoni & Centanni, Weitere Untersuchungen über die Heilung der ausgebrochenen Rabies. Deutsche med. Woch., 1892. — Dies., Die Vererbung der Immunität gegen Rabies von dem Vater auf das Kind. Centralbl. f. Bakt., 1893. — Serum gegen Rabies von hoher immunisierender Kraft auf den Menschen anwendbar. Berl. klin. Woch., 1894.

di Vestea & Zagari, Sulla transmissione della rabia per la via dei nervi. Psychiatri. Napoli 1887. — Dies., Neue Untersuchungen über die Wutkrankheit. Fortschr. d. Med., 1889.

Wirschikowski, Wirkung des Magensaftes auf das Wutkontagium. Arch. f. Vet.-Medizin. Petersburg 1891.

II. Abteilung 1896 bis ca. Mitte 1903.

Möglichst vollständige Zusammenstellung.

Abba, Statistica dell' istituto antirabbico municipale di Torino. Riv. d'igiene e san. pubbl. 1898. Ann. Pasteur, 1898. — Ders., Proposta di un provvedimento per far diminuire i casi di rabbia canina. Riv. d'igiene e san. pubbl. 1899. — Ders., Statistica dell' istituto antirabbico municipale di Torino per l'anno 1898. Ibid., 1899. — Ders., Intorno ad un' epizoozia di rabbia tra bovini. Ibid., 1899.

Acosta, La rabia y el tratamiento Pasteur en la Habanna. Crón. méd.-quir. de la Habanna 1896.

Albanesi, Nicht übertragbare Tollwut? Nuovo, Ercolani 1898.

Anderson, Succesful inoculations from a case of rabies. Phil. med. Journ., 1899.

Anglade & Choireaux, La réaction de la névroglia en présence du virus rabique chez le chien. Sem. méd., 1902.

Aoust, Contribution à l'étude expérimentale de la vaccination antirabique. (Thèse.) Montpellier 1901.

Aujeszky, Ueber Immunisierung gegen Wut mit normaler Nervensubstanz. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 27. — Ders., Erwiderung auf die Bemerkungen des Herrn Prof. Babes über die Beeinflussung der Wut durch normale Nervensubstanz. Ebd., 1900, Bd. 28. — Ders., Ueber eine neue Infektionskrankheit bei Haustieren. Ebd., 1902, Bd. 32. — Ders., Ueber experimentelle Untersuchungen zur Sicherung der Wutdiagnose. Veterinarius, 1902 (Ungarisch).

Babes, De la méthode roumaine dans le traitement de la rage. Méd. orientale, 1897. — Ders., Sur le traitement de la rage par l'injection de substance nerveuse normale. Compt. rend. de l'acad., 1898. — Ders., Bemerkungen über das Verhalten gewisser Organe gegenüber spezifischen Infektionen. Berl. klin. Woch., 1899. — Ders., Le diagnostic rapide de la rage par l'examen microscopique du bulbe du chien mordeur. Bull. de l'acad. de méd., 1900. — Ders., Zur Lehre von der Hundswut zu Ende des 19. Jahrhunderts. Berl. klin. Woch., 1900. — Ders., Bemerkungen über die Beeinflussung der Hundswut durch Injektion von normaler Nervensubstanz und über Wuttoxine. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 27. — Ders., Ueber Wuttoxine. Festschr. f. Leyden, Berlin 1902.

Babes, Asador & Mironescu, Études sur le sérum antirabique. Ann. de l'Inst. path. de Bucarest, 1898.

Bachmann, Contribucion al studio della etiologia de la rabia. In.-Diss. Buenos Aires 1900.

Bahr, Mehrdorf & Kleinpaul, Die Inkubationszeit bei Tollwut. Arch. f. Tierheilk., 1900.

Bailey, Studies on the morphologie of Ganglion cells in the rabbit. Journ. of exp. méd., 1901.

Bamberger, Ueber einen Fall von paralytischer Lyssa humana. Wien. klin. Woch., 1896.

Barrat, Poikilothermism in rabies. Journ. of physiol., 1903.

Bebi, Sulla non essistenza del virus rabbico nella urina degli animali idrofobi; nota preventiva. Gazz. d. ospid., 1897.

Beck, Bericht über die Thätigkeit der Wutschutzabteilung am Kgl. Preußischen Institut f. Infektionskrankheiten zu Berlin im Jahre 1900. Jena 1902. — Ders., Dasselbe 1901. Jena 1902. — Ders., Tollwut und Hundestaupe. Arch. f. Tierheilkunde, 1902.

Bericht über die Thätigkeit der Schutzimpfungsanstalt gegen Wut in Wien in den Jahren 1897—1900. Oesterr. Sanitätswesen, 1901.

Berstl, Zur Bekämpfung der Hundswut. Monatsschr. f. Tierheilk., 1898.

Bertarelli & Volpino, Osservazioni morfologiche e biologiche su un caso di rabbia umana etc. Riv. d'igiene e sanit. publ., 1903.

Biffi, Sulla diagnosi istologica della rabbia. Ann. d'igiene sperim., 1901, vol. 11.

de Blasi & Russo-Travali, Statistique de l'institut antirabique municipal de Palerme. Ann. Pasteur, 1896.

[illegible], Zur Frage der Wutdiagnose. Arch. f. Tierheilk., 1902.
[illegible], Recherches sur l'étiologie de la rage. Compt. rend. de la soc. de biol., [illegible] — Ders., Les lésions du système nerveux dans la clavelée; leur assimilation avec les lésions de la rage et de la syphilis. Ibid., 1903.
[illegible], Two lectures on rabies. Lancet, 1900.
[illegible], Sur les paralysies au cours du traitement antirabique. Bull. de l'Acad., [illegible]
[illegible], Bakteriologische Untersuchungen über die Hundswut. Centralbl. f. Bakt., [illegible], Bd. 20. — Ders., Erwiderung auf den Artikel von Dr. Marx, betreffend meine Untersuchungen über die Aetiologie der Hundswut. Ebd., [illegible], Bd. 21.
[illegible] & Klemensiewicz, Bericht über die Thätigkeit des Krakauer Institutes für Wutschutzimpfungen pro 1901. Przegląd lekarski, 1902 (Polnisch).
Cabot, Report of experimental works on the dilation method of immunization from rabies. Journ. of exp. med., 1899. — Ders., Rabies and its preventive treatment. Med. news, 1899. — Ders., The cauterization of wounds infected with the virus of rabies etc. Ibid., 1899. — Ders., Best methods to prevent hydrophobia. Ibid., 1903.
Calabrese, Sur l'existence dans la nature d'un virus rabique renforcé. Ann. Past., 1896. — Ders., Sulla inoculazione del virus rabbico nella camera anteriore dell' ochio e specialmente sulla via di sua diffusione etc. Napoli 1896. — Ders., Contributo alla studio della rabia paralytica nell' uomo. Rif. med., 1897. — Ders., Rendiconto della vaccinazioni antirabbiche e delle ricerche sperimentali eseguite nel biennio 1896/97. Ibid., 1898. — Ders., Posseggono i centri nervosi di animali sani e di animali immunizzati contro la rabbia etc. Clinica med., 1899.
Casper, Pathologie der Tollwut. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. etc. über 1900. 1902.
Cattel, The negative results obtained from the investigation of three death alleged to have been due to rabies. Philadelphia med. Journ., 1899.
Catterina, Azzione dei vapori di formaldeide sui centri nervosi dei conigli morti di rabbia sperimentale. Atti Soc. Veneto-Trent., ser. 2, vol. 4, 1900.
C. B., Il virus rabbico specifico. Gaz. med. Lombarda, 1903.
Centanni & Mazio, La rabbia corneale. Arch. per le scienze med., 1898.
Clement, Rabies in sheep, with inoculation experiments on rabbits. Journ. of comparat. med. and veterin. Arch., 1897.
Conte, Traitement préventif de la rage chez le cheval. Revue vét., 1902.
Courmont & Lesieur, La polynucléose de la rage clinique ou expérimentale. Compt. rend. de la soc. de biol., 1901; 1902.
Crocq, Les lésions anatomo-pathologiques de la rage sont-elles spécifiques? Journ. de neurologie, 1900.
Daddi, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Rabies bei Menschen. Bull. de soc. med.-chirurg. di Pavia, 1897 (Italienisch).
Dalles, Hydrophobia and the Pasteur methods. Med. record., 1901, vol. 60; 1902.
Dawson, A new method of applying the rabies test. Centr. f. Bakt., 1901, Bd. 29.
Decroix, Rage communiquée à des moutons par la chair de chien enragé. Bull. de la soc. de méd. vét., 1898.
Déléarde, Étude de l'alcoolisme expérimentale. Ann. Past., 1897.
Diaptroptoff, Les vaccinations antirabiques à Odessa pour 1895. Arch. d. scienc. biol. St. Pétersbourg, 1897.
Dittmann, Ein Fall von Hundswut bei einem jungen Soldaten. Wejenno-med. shurn. 1901 (Russisch).
Dobrovits, Lyssa. Pest. med.-chir. Presse, 1898.
Dulles, Report on hydrophobia. Med. record, 1897.
Ehrhardt, Die Hundswut. Ihre Verbreitung und Bekämpfung. Aarau 1900.
Eilerts de Haan, Eerste jaarverslag van het Institut Pasteur de Weltevreden. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Ind., 1898. — Ders., Tweede jaarverslag etc. Ibid., 1898.
Eijkman, Over Pasteurs methode der preventieve behandeling van rabies en haar resultaten. Nederl. Tijdschr. v. geneesk., 1900.
Fabricius, Some observations on hydrophobia and hystero-hydrophobia. Med. Record, 1896.
Feltz & Archambaud, Sur un cas de rage à incubation prolongée. Gaz. hebdom. de méd. et chirurg., 1897.
Ferré & Thézé, Contribution à l'étude des cellules de Purkinje chez le lapin inoculé de virus rabique par trépanation. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903.

FERREIRA, Instituto Pasteur de Rio de Janeiro (Statistique 1888—1898). Ann. Past., 1898.

FISH, Review of hydrophobia. St. Louis med. Rev., 1901.

FOTH, Tollwut. Arch. f. Tierheilk., 1901.

FRANÇA, Le diagnostic de la rage. Compt. rend. de la soc. de biol., 1900. — Ders., Note sur l'action du sérum leucotoxique sur les lésions du névraxe dans la rage. Ibid., 1901. — Ders., Seconde note sur l'action du sérum leucotoxique sur les lésions du névraxe dans la rage. Ibid., 1901.

FRANTZIUS, Eine Beobachtungen über die Wirkung der Röntgenschen Strahlen auf das Gift der Tollwut. Centralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 21. — Ders., Die Galle toller Tiere als Antitoxin gegen Tollwut. Ebd., 1898, Bd. 23. — Ders., Statistique de la station Pasteur de Tiflis. Ann. Past., 1897. — Ders., Ueber die Art der Konservierung und die Virulenzdauer des Markes toller Tiere. Centralbl. f. Bakt., 1898, Bd. 24. — Ders., Zur Frage der Konservierung der Gehirne wutkranker Tiere in Glycerin und Wasser. Wratsch, 1888 (Russ.).

DE FREITAS, L'institut Pasteur de Pernambuco. Ann. Past., 1903.

FROTHINGHAM, Rabies in the vicinity of Boston. Journ. of the Bost. Soc. of Med. Sciences, 1899; 1900.

GABRYSZEWSKI, L'épidémie de la rage chez le renard et le blaireau, observé en Galicie en 1900 et 1901. Łowiec, Lwów 1902 (Polnisch).

GALAVIELLE & AOUST, Expériences sur les propriétés de la bile rabique à l'égard du virus fixe. Compt. rend. de la soc. de biol., 1901.

GALAVIELLE & MARTIN, Essais d'immunisation contre le virus de la rage des rues avec des cerveaux ayant perdu leur virulence par un séjour prolongé en glycerine. Compt. rend. de la soc. de biol., 1902.

GALTIER, Notes sur la rage. Rec. de méd. vét., 1898. — Ders., Deuxième note sur la rage. Ibid., 1898.

VAN GEHUCHTEN, La rage. Presse méd. belg., 1900. — Ders., Apropos des lésions ganglionnaires de la rage. Bull. de l'acad. de Belg., 1900.

VAN GEHUCHTEN & NELIS, Les lésions histologiques de la rage chez les animaux et chez l'homme. Bull. de l'acad. de Belg., 1900.

GERSTMEYER, A case of hydrophboia. Med. news, 1899.

GIBBS, Investigation of alleged rabies in Nebraska. Report of the Bur. of animal Industry, 1898.

GILL, Rabies. Med. news, 1903.

GOEBEL, Contributions à l'étude des lésions des ganglions nerveux périphériques dans les maladies infectieuses. Ann. Past., 1903.

GOEHRING, Die Tollwut bei Pferden. Arch. f. Tierheilk., 1901.

GOLER, Note upon the rabies epidemic in Rochester with a report of a verified death from hydrophobia. Buffalo med. Journ., 1901.

GRATIA, Kritik über die neusten Arbeiten auf dem Gebiete der Anatomie und pathologischen Physiologie der Wut. Ann. de méd. vét., 1900. — Ders., Un cas de rage humaine. Ibid., 1900.

GRATIA & LIÉNAUX, Essais du traitement de la rage par l'injection de la substance nerveuse normale. Ann. de méd. vét., 1898.

GREZ, Un caso fatal de rabia. Rev. Chilena de hijiene, 1899.

GRIGORJEW, Eine kurze Bemerkung zu den Arbeiten von Memmo und Bruschettini über die Aetiologie der Tollwut. Centralbl. f. Bakt., 1897, Bd. 22. — Ders., Zur Frage über die Natur der Parasiten der Lyssa. Ebd., 1897.

GRIGORJEW & IWANOW, Pathologisch-anatomische Veränderungen im centralen u. peripheren Nervensystem bei experimenteller Lyssa. Centralbl. f. allg. Pathol., 1898.

GRIJUS, Zevende jaarsverslag van het Parc-vaccinogène en Institute Pasteur te Weltevreden 1897. Geneesk. Tijdschr. v. Nederld. Indië, 1898.

GROS, Sur des accidents médullaires à forme de myélite aiguë survenus au cours d'un traitement antirabique. Bull. de l'acad. de méd., 1897.

GUARNIERI, Richerche sulla etiologia e della patogenesi della rabia. Clin. med., Firenze, 1903.

HAMALEIA, Ein Fall von Tollwut beim Menschen nach starkem Schreck mit einer Inkubationsperiode von 10 Monaten. Wratschebn. gas. 1901 (Russisch).

HARRISON, Note on case of spurious hydrophobia (lyssophobia). Lancet 1903.

HARTL, Zur Frage der Schnelldiagnose der Tollwut. Verh. Ges. obsch. Naturf. u. Aerzte. Karlsbad 1902.

HEAD & WILSON, A case of suspected rabies with isolation of bacillus diphtheriae from the central nervensystem. Journ. of exp. méd., 1899.

Hébrant, Sur les lésions de la rage chez le chien et sur le diagnostic post mortem de cette affection. Ann. de méd. vét., 1900. — Ders., Sur le diagnostic de la rage par l'examen microscopique des ganglions nerveux. Ibid., 1900. — Ders., Sur la valeur clinique des lésions des ganglions nerveux dans la rage du chien. Ibid., 1900.

Hegt, De diagnose »lyssa« bij honden. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië, 1901.

Heim, Die Pasteursche Schutzimpfung gegen Tollwut. Hyg. Rundsch., 1902.

Heu, Sur la durée d'incubation de la rage. Bull. de la soc. méd. vét., 1898.

Högyes, Statistik des Pasteur-Institutes in Budapest pro 1890—1898. Orvosi Hetilap, 1899 (Ungarisch). — Ders., Ist es notwendig im Falle einer neuen Infektion durch den Biss eines wutkranken Tieres die Schutzimpfung zu wiederholen? Ebd., 1902 (Ungarisch).

't Hoen, Rabies (dolheid) bij een paard. Veeartsenijk. blad. v. Neederlandsch. Indië, 1896.

Hollmann, Hundesteuer, Tollwut u. Schutzimpfung. Reval 1894.

Huber, Tollwut der Hunde. Woch. f. Tierheilk. u. Viehzucht, 1901.

Hunting, Two diseases of man due solely to animal contagion (rabies and glanders). Journ. of the sanitary Instit., 1903.

Jaksinow, Ueber den Einfluss des Thyreoidins bei Tollwut der Tiere. Kasaner tierärztliche Mitt., 1897.

Johne, Ueber Tollwutimpfungen zu diagnostischen Zwecken. Ztschr. f. Tiermed., 1898. — Ders., Obergutachten über die Aetiologie eines Wutfalles beim Menschen. Ebd., 1898. — Ueber Tollwutimpfungen zu diagnostischen Zwecken. Berichte üb. d. Veterinärwesen im Kgr. Sachsen. Dresden 1899, 1900, 1901, 1902, 1903.

Kasparek & Tenner, Ueber einen Fall von Ausbruch der Tollwut sieben Monate nach der Pasteurschen Schutzimpfung. Berl. klin. Woch., 1902.

Kattner, Die Inkubationsdauer bei Tollwut. Arch. f. Tierheilk., 1897.

Keirle, Experimental rabies with especial reference to the Baltimore city cases. Med. Record, 1898. — Ders., Practical notes relative to rabies. Med. News, 1901.

Kelly, Rabies with a report of two recent outbreaks. Journ. of comparat. med., 1898.

Kempner, Ueber die Art der Versendung tollwutverdächtigen Materials und die Resistenz des Wutvirus gegen Fäulnis. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29.

Kinnear, Hydrophobia a disease easily cured. Med. record, 1899.

Kirchner, Ueber die Bissverletzung von Menschen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere in Preußen während des Jahres 1897. Jena 1898. — Ders., Dasselbe 1898. Jena 1899. — Ders., Dasselbe 1899. Jena 1900. — Ders., Dasselbe 1900—1901. Jena 1902.

Kitt, Neues über die Wutkrankheit (Sammelreferat). Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1901.

Konrádi, Beitrag zur Kenntnis der Symptome und Prophylaxe der experimentellen Lyssa. Centralbl. f. Bakt., 1903, Bd. 33.

Kopf, St. Hubertus-Schlüssel und Hundswut. Med. Korr.-Bl. des Württemb. ärztl. Landesver., 1903.

Kotzevaloff, Compte rendu statistique de l'Institut Pasteur de Kharkoff. Ann. Past., 1903.

Kryjanowski, Les altérations des ganglions nerveux du cœur chez les lapins, les chiens et l'homme sous l'influence du virus rabique. Arch. d. scienc. biolog. St. Pétersbourg 1902.

Kraïouchkine, Les vaccinations antirabiques à St. Pétersbourg. Rapport annuel pour 1895. Arch. d. scienc. biol. St. Pétersbourg, 1897. — Ders., Dasselbe 1896. Ibid., 1898. — Ders., Dasselbe, 1897. Ibid., 1899. — Ders., Dasselbe, 1898. Ibid., 1900. — Ders., Dasselbe, 1899. Ibid., 1901. — Ders., Dasselbe, 1900. Ibid., 1902. — Ders., Dasselbe, 1901. Ibid., 1903. — Ders., Sur l'effet des injections sous-coutanées du virus fixe de la rage. Ibid., 1897; 1898.

Krasmitski, Immunisation antirabique au moyen des injections intravasculaires du virus rabique. Ann. Past., 1902.

Kraus, Besitzt die Galle Lyssavirus schädigende Eigenschaften? Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 34.

Kraus & Clairmont, Ueber experimentelle Lyssa bei Vögeln. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1900, Bd. 34.

Kraus & Maresch, Ueber die Bildung von Immunsubstanzen gegen das Lyssavirus bei natürlich empfänglich und unempfänglichen Tieren. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 41.

KRAUS, KELLER & CLAIRMONT, Ueber das Verhalten des Lyssavirus im Centralnervensystem empfänglicher, natürlich immuner und immunisierter Tiere. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1902, Bd. 41.
KRAUS & KREISSL, Ueber den Nachweis von Schutzstoffen gegen Hundswut beim Menschen. Centralbl. f. Bakt., 1902, Bd. 32.
KRAUSS, A report of a case of rabies. Philad. med. Journ., 1901.
KRILOW, Statistique de la Station Pasteur annexée à l'hôpital du zemstwo du gouvernement de Samara pendant l'année 1898. Arch. de scienc. biol., 1901, t. 8.
KROKIEWICZ, Beitrag zur Lehre von der Lyssa humana. Wien. klin. Woch., 1902.
KURIMOTO, Die Behandlung der Lyssakranken in Japan. Virch. Arch., 1899, Bd. 158.
KURTZ & AUJESZKY, Massenhafte Schutzimpfung von Fällen gegen Tollwut. Veterinarius, 1901.
LEBELL, Recherches sur l'antitoxine dans la bile des animaux enragés. Centralbl. f. Bakt., 1899, Bd. 26. — Ders., Ein neuer Vorgang bei der Inokulation von Tieren mit Rabiesvirus. Ebd., 1899, Bd. 26. — Ders., Un cas de pseudorage chez un malade atteint de malaria. Ann. Past., 1900.
LECLAINCHE, La rage en Angleterre. Revue vétér., 1899.
LECLAINCHE & MOREL, L'inoculation intracérèbrale du virus rabique. Ann. Past., 1899.
LELLMANN, Zur klinischen Pathologie d. Lyssa bei Hunden. Berl. tier. Woch., 1901.
LEMAISTRE, Cas de rage chez un enfant de neuf ans. Traitement à l'Inst. Pasteur. Bull. de l'acad. de méd., 1900.
LEPINAY, Institut bactériologique colonial de Saëgon. Service des vaccinations contre la rage pendant l'année 1895. Ann. de méd. naval., 1896.
LEVI, Eziologia e patogenesi della rabia. Giorn. d. R. Acad. di Torino, 1903.
LIÉNAUX, Sur le diagnostic microscopique de la rage. Ann. de méd. vét., 1901.
LIGGET, An interesting case of hydrophobia recovery. Med. news. 1899.
v. LIMBECK, Ueber den N-Stoffwechsel eines Falles von Lyssa humana. Wien. klin. Woch., 1899.
LISI, Heilung der Wut beim Kaninchen. Il nuovo Ercolani, 1902.
LIVON, L'institut antirabique de Marseille. Marseille méd., 1896.
LOIR, Statistique de l'Institut antirabique de Tunis. Ann. Past., 1902. — Ders., La rage dans l'Afrique du Sud. Ibid., 1903.
LÓPEZ & PRIETO, Las inyecciones antirabicas en Mexico. Boll. de consejo super. de salubridad, 1900.
MAC CARTHY, Pseudoporosis cerebri in rabies. Proceedings of the Patholog. Soc. of Philad., 1901.
MANOUÉLIAN, Recherches sur l'histologie pathologique de la rage à virus fixe. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903.
MARIE, L'état actuel de la question du diagnostic post mortem de la rage chez le chien. Arch. russe de Pathologie, 1900 (Russisch). — Ders., La rage. Paris 1901.
MARTIN, Contribution à l'étude expérimentale de la vaccination antirabique; essai d'immunisation par la substance nerveuse rabique modifiée par le séjour en glycérine. (Thèse.) Montpellier 1902.
MARX, E., Kritische Bemerkungen zu den Arbeiten über die Aetiologie der Lyssa von Memmo und Bruschettini. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20. — Ders., Zur Kritik des »Wutbacillus« Bruschettinis. Ebd., 1897, Bd. 21. — Ders., Die Abteilung zur Heilung und Erforschung der Tollwut am Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin. Jena 1898. — Ders., Ueber Tollwut und Tollwutschutzimpfung. Bericht der Deutsch. Pharmaceut. Gesellsch., 1899. — Ders., Beiträge zur Lyssaimmunität. Deutsche med. Woch., 1899. — Ders., Bericht über die Thätigkeit der Abteilung zur Heilung und Erforschung der Tollwut am Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin im Jahre 1898. Jena 1899. — Ders., Dasselbe für 1899. Jena 1900. — Ders., Zur Theorie der Pasteurschen Schutzimpfung gegen Tollwut. Deutsche med. Woch., 1900.
MARX, Ueber die Verbreitung der Tollwut und das Auftreten derselben beim Menschen u. s. w. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öff. Gesundheitspfl., 1899.
DI MATTEI, Untersuchungen über Rabies. Acad. gioenia di scienze nat. in Catania, 1897. — Ders., Ueber das Vorhandensein des Rabiesvirus im Urin der wutkranken Tiere. Ibid., 1897. — Ders., Studi sulla rabbia. Annal. d'igiene sperim., 1898 (Arch. f. Hyg., 1898). — Ders., Sulla relazione delle ferite rabbiche sperimentali come segno premonitorio dell' infezione. Riv. d'igiene e san. publ., 1902.
MEHRDORF, Zur Tollwutfrage. Arch. f. Tierheilk., 1899.

MÉGNIN, Les simili-rages chez le chien. Bull. de l'acad. de méd., 1897.
MEMMO, Beiträge zur Aetiologie der Rabies. Centralbl. f. Bakt., 1896, Bd. 20. — Ders., Beitrag zur Kenntnis der Aetiologie der Tollwut. Ebd., 1897, Bd. 21.
MICHAILOW, Einige Bemerkungen zur Lehre von der Hundswut. Bolnitschn. gas. Botkina 1900 (Russisch).
MONOT, Immunisation des Herbivores contre la rage. Revue vét., 1898.
MOORE & SCHWEINITZ, Cornstalk disease and rabies in cattle. Washington 1896.
MOOSE & FISH, A report on rabies in Washington. Reports of the Bur. of Animal. Industry 1895, 1896, 1897.
MORFIT, Recent changes in the Pasteur treatment. St. Louis med. Rec., 1901.
MÜLLER, G., Ein Beitrag zur Kenntnis der Tollwut. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1896.
NEGRI, Beitrag zum Studium der Aetiologie der Tollwut. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 43. — Ders., Zur Aetiologie der Tollwut. Ibid., 1903, Bd. 44.
NELIS, Etude sur l'anatomie et la physiologie pathologique de la rage. Arch. de biol., 1900, t. 16.
NICOLAS & LESIEUR, Le traitement antirabique dans la région Lyonnaise (1900, 1901, 1902). Lyon méd. année 1903.
NIJLAND, Jahresber. über das Pasteur-Institut zu Weltevreden für 1898. Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. Indië, 1899. — Ders., Dasselbe 1899. Ibid., 1900. — Ders., Dasselbe 1900. Ibid., 1901.
NOCARD, Les passages successifs par l'organisme de la chèvre n'attenuant pas le virus rabique. Bull. de la soc. méd. vét., 1898. — Ders., Sur le diagnostic »post mortem« de la rage du chien. Bull. de l'acad. de méd., 1900.
NOCARD & LECLAINCHE, Les maladies microbiennes des animaux. 3. éd., Paris 1903.
OHLMACHER, Laboratory observations on hydrophobia in Ohio. Journ. of the Amer. med. assoc., 1901.
OSHIDA, Eine neue Methode zur Einimpfung des Hundewutgiftes und zum Herausnehmen des Rückenmarkes. Centralbl. f. Bakt., 1901, Bd. 29.
ORŁOWSKI, Die Erfolge der Schutzimpfung gegen die Wut in Wilna in den Jahren 1897—98. Medycyna, 1899 (Polnisch). — Ders., Dasselbe 1899. Ibid., 1901. — Ders., Dasselbe 1900. Ibid., 1902.
OUCHAKOFF, Contribution à l'étude de l'atténuation du virus rabique fixe au moyen de chauffage. Arch. d. scienc. biol. St. Pétersbourg, 1900, t. 8.
PACE, Sur l'existence du virus rabique dans le siège de la morsure. Ann. Past., 1903.
PAHMIRSKI & KARŁOWSKI, Resultate der antirabietischen Pasteurschen Impfungen im Jahre 1898. Medycyna 1900 (Polnisch). — Dies., Dasselbe 1899. Ebd., 1900. — Dies., Dasselbe 1900. Ebd., 1901.
PALTAUF, Die Errichtung der Anstalt für Wutschutzimpfung in der k. k. Krankenanstalt Rudolfsstiftung. Wien. klin. Woch., 1896.
PAMPOUKIS, Statistique de l'Institut Pasteur hellénique d'Athènes. Ann. Past., 1898. — Ders., Quelques observations sur la rage. Ibid., 1900 et Grèce méd., 1902.
PATTON, Rabies; report of cases. Boston med. and surg. Journ., 1902.
PEELE, Rabies. Veterin. Journ., 1898.
PENZOLDT, Die Lyssa. Deutsche Klinik, Bd. 2, 1902.
PEREIRA, As vaccinações antirabicas no Instituto Pasteur do Porto (1896—1897). Arch. de med., Lisboa 1898.
PETER, Zur klinischen Diagnose der Wutkrankheit. Berl. tier. Woch., 1900.
PETRUSCHKY, Die Bekämpfung der Hundswut durch Pasteurs Präventivimpfungen. Gesundheit, 1899.
PFEIFFER, R., Ueber die Tollwut in Deutschland und über die bisherigen Ergebnisse der Schutzimpfung in der Wutstation des kgl. Instit. f. Infektionskrankheiten. Hyg. Rundsch., 1900.
PORCHER, Observations urologiques chez la chèvre enragée. Bull. de la soc. centr. de méd. vét., 1898.
POTTEVIN, Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1895. Ann. Past., 1896. — Ders., Dasselbe 1897. Ibid., 1897. — Ders., Dasselbe 1898. Ibid., 1899.
POURTALÉ, Die Impfung zu Schutz- und Heilzwecken gegen die Wut. 6. intern. tierärztl. Kongress. Bern 1895.
PRIETO, El tratamiento preventivo della rabbia en Mexico. Bolet. de Consejo super. de Salubr. Mexico 1901.
PROSPER-LEMAISTRE, Cas de rage chez un enfant de neuf ans. Traitement à l'Institut Pasteur; mort. Bull. de l'acad. de méd., 1900.

PUSCARIN, Sur l'agent pathogène de la rage. Compt. de l'ac., 1899. — Ders., Communication préalable sur l'agent pathogène de la rage. Jassy 1899. — Ders., Rectification relative à une communication précédente »Sur l'agent pathogène de la rage«. Compt. de l'ac., 1899.

RABIEAUX, Sur le diagnostic histologique de la rage chez le chien. Société d'agriculture etc. de Lyon, 1903. — Ders., Contribution à l'étiologie de la rage. Compt. rend. de la soc. de biol., 1902.

RABIEAUX & NICOLAS, Ueber Glykosurie bei Rabies. Ihre Wichtigkeit für die Diagnose dieser Krankheit. Journ. de méd. vétér. de Lyon, 1902.

RAMBAUD, The antirabic vaccinations at the New York Pasteur Institute chirurg. 1900 and 1901. Med. news, 1902.

RASERI, Morti per idrofobia in Italia nell' anno 1895. Riv. d'igiene e san. pubbl.. 1897.

v. RÁTZ, Ueber die Vererbung der Wutkrankheit. Veterinarius, 1899 (Ungarisch). Ders., Die Widerstandsfähigkeit des Virus der Tollwut gegen Fäulnis. Centralbl. f. Bakt., 1900. — Ders., Beiträge zur Aetiologie der Tollwut. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 1900.

RAVENEL, Rabies. Buffalo med. Journ., 1901.

RAVENEL, MAZYK & MC CARTHY, The rapid diagnosis of rabies. Proceed. of the Patholog. Soc. of Philad., 1900.

RAVENEL & MC CARTHY, The rapid diagnosis of rabies. University med. magaz., 1901.

RAWITSCH, Ein Fall von Tollwut. Eshenedelnik, 1894 (Russisch).

REES & ROWLANDS, A case of rabies latent for 20 month. Lancet, 1902.

RELIER, Ueber ein prodromales Symptom der Wut beim Rinde. Rec. de méd. vét., 1899.

REMLINGER, La rareté de la rage à Constantinople. Rev. d'hygiène et de police sanit., 1903. — Ders., Isolement du virus rabique. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903.

REMLINGER & RIFFAT-BEY, Le virus rabique traverse la bougie Berkefeld. Compt. rend. de la soc. de biol., 1903.

RENDU & PISSAVY, Accidents médullaires à forme de paralysie ascendante aiguë survenus au cours d'un traitement antirabique. Bull. de l'acad. de méd., 1897.

RODET & GALAVIELLE, Essais de sérothérapie antirabique. Compt. rend. de la soc. de biol., 1900. — Dies., Expériences sur le pouvoir immunisant de la matière nerveuse rabique conservée en glycérine. Ibid., 1901. — Dies., Existence dans les centres nerveux rabiques d'une matière antagoniste du virus. Ibid., 1901. — Dies., Influence de la dessication sur les moelles rabiques. Marche de la perte de virulence. Ibid., 1902. — Dies., Expériences sur le pouvoir immunisant de la matière nerveuse rabique conservée en glycérine. Ibid., 1902. — Dies., A propos de l'influence du séjour en glycérine sur le virus rabique. Ibid., 1902.

RODZEWITSCH, Rapport annuel de la station antirabique à l'hôpital municipal de Samara pour 1896. Arch. d. scienc. biol. St. Pétersbourg 1898.

ROUX, Accidents nerveux chez les personnes mordues par un chien enragé et soumises aux inoculations pasteuriennes. Province méd., 1898.

RUHRÄH, A year's work in the preventive treatment of rabies. Philadelph. med. Journ., 1898.

SABRAZÈS, Leçons sur la rage. Arch. clin. de Bordeaux, 1897.

SABRAZÈS & CABANNES, Note sur les lésions des cellules nerveuses de la moëlle dans la rage humaine. Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière, 1897.

SALMON, Rabies and hydrophobia. Journ. of comparat. med. and veterin. arch., 1900. — Ders., Rabies: it cause, frequency and treatment. Yearbook of the U. S. Department of Agricult., 1900. — Ders., Is rabies a specific disease? Med. record, 1901.

SALOMON, Experimentelle Untersuchungen über Rabies. Centralbl. f. Bakt., 1900, Bd. 28.

SANO, Un cas de rage humaine suivi d'autopsie. Journ. de neurol., 1900.

SARMENTO, As vaccinações antirabicas no real Instituto bacteriologico de Lisboa em 1896. Arch. de med. Lisboa, 1897.

SCHUBERT, Die experimentelle Diagnose der Lyssa. Petersb. med. Woch., 1901 (Russisch).

SCHÜDER, Straßenvirus und Virus fixe. Ztschr. f. Hyg. u. Inf., 1903, Bd. 42. — Ders., Der Negrische Erreger der Tollwut. Deutsche med. Woch., 1903.

SHEWAN, Serum treatment against rabies. Indian. med. Gaz., 1897.

SORMANI, Richerche sull' etiologia della rabbia. Riform. med., 1903.

Sormani & Guiseppe, Richerche sperimentali sulla eziologia della rabbia. R. Istit. Lombardo 1903.
Spiller, Remarks on the importance of the so-called specific lesions of rabies. Proceed. of the Pathol. Soc. of Philad., 1901.
Stanley, The Shangai Pasteur Institute. Journ. of hyg., 1901.
Statistique de l'Institut impérial antirabique de Constantinople. Gaz. med. d'Orient. 1902.
Swain, Report of a case of rabies. Journ. of comp. med. and veter. arch., 1900.
Szpilmann, Bericht über die Thätigkeit der Station für diagnostische Lyssa-Impfungen an der k. k. tierärztlichen Hochschule in Lemberg 1897—1899. Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilk., 1900.
Thätigkeit der Lyssa-Schutzimpfungs-Anstalt in Krakau im Jahre 1896. Oesterr. Sanitätswesen, 1897. — Dasselbe 1897. Ebd., 1898.
Tischler, Zur Bekämpfung der Hundswut. Monatsschr. f. Gesundheitspfl., 1899.
Tonin, Istituto antirabbico di Cairo (1899—1901). Cairo 1902.
Trétrop, Diagnostic epxérimental »post mortem« d'un cas de rage humaine. Ann. d. l. soc. méd.-chir. d'Anvers, 1899.
Trolard, Statistique de l'Institut Pasteur d'Alger du 1. novembre 1894 au 31. décembre 1898. Ann. Pasteur, 1900.
Trolldenier, Zur histologischen Diagnose der Wut. Bericht über das Veter.-Wesen im Kgr. Sachen über 1899. 1900.
Tscherewkow, Ueber die Verbreitung des Giftes der Lyssa in verschiedenen Organen, Geweben und Säften des Organismus. Wratsch 1902 (Russisch).
Turquan, La statistique de la rage. Rev. scientif., 1896.
Vallée, Recherches sur les propriétés neutralisantes de la bile à l'égard du virus rabique. Ann. Pasteur, 1899. — Ders., Sur les lésions seules simulants les altérations rabiques des ganglions nerveux du chien. Sem. méd., 1903.
Valenti, Azzione della chinina sul virus rabico. Gazz. med. Lombarda, 1903.
de Vaucleroy, La rage canine en Belgique. Mesures prophylactiques. Mouvem. hygièn., 1899.
Vaughan, Canine rabies in India. Indian. med. Gaz., 1896.
Vansteenberghe, Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur de Lille. Ann. Pasteur, 1903.
Veylon, De l'action de quelques antiseptiques sur le virus rabique; essai de vaccination au moyen du virus fixe traité par les antiseptiques. (Thèse) Montpellier 1901.
Viala, Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1899. Ann. Pasteur 1900. — Ders., Dasselbe 1900. Ibid., 1901. — Ders., Dasselbe 1901. Ibid. 1902. — Ders., Dasselbe 1902. Ibid., 1903.
Wall, Rabies. Kansas city med. record, 1901.
Wende, Experiences with the recent epidemic of rabies in Buffalo, N. Y. Buffalo med. Journ., 1900.
Wesbrook & Wilson, Preliminary report on the laboratory diagnosis in twenty cases of suspected rabies. Report of the Amer. Pubbl. Health Assoc., 1898.
Wilson, Antirabic serum in therapy. Journ. of the Amer. med. assoc., 1900.
Wittlinger, Beobachtungen über die Tollwut im Kreise Habelschwerdt. Berl. tier. Woch., 1902.
Wittrock, Die Inkubation der Tollwut bei Hunden. Arch. f. Tierheilk., 1901.
Zdravosmislow, Rapport du Laboratoire bactériologic du Zemstow de Perm par du période du 15. V. 1898 à 31. X. 1901. Arch. d. scienc. biol. St. Pétersbourg, 1903.

Zahlreiche kleinere Mitteilungen über Lyssa in
den Jahresberichten über die Verbreitung von Tierseuchen im Deutschen Reiche,
und in den Berichten über das Veterinärwesen für das Kgr. Sachsen.

XXXIX.

Immunität bei Maul- und Klauenseuche.

Von

Prof. Dr. med. M. Casper

in Breslau.

Seit langer Zeit ist es den Tierärzten bekannt, dass Tiere, welche die Maul- und Klauenseuche überstanden haben, eine Zeitlang gegen die Neuerkrankung geschützt sind. Aber über die Dauer der erworbenen Immunität gingen die Ansichten sehr weit auseinander. So vertrat beispielsweise PÜTZ[25] die Meinung, dass die Krankheit ein und denselben Viehbestand in kurzer Zeit mehrere Male, in Jahresfrist sogar 4—5 mal befallen kann. Nach DIECKERHOFF[3] ist die Dauer der Immunität sehr ungleich, sie erstreckt sich gewöhnlich auf 1—2 Jahre, zuweilen aber nur auf $^1/_2$ Jahr. In der Litteratur sind Fälle mitgeteilt, in welchen die Immunität bei einzelnen Individuen bis zu 8 Jahren angedauert hat, während anderseits Mitteilungen vorliegen, nach denen die Tiere nur einige Wochen lang geschützt waren. So beobachtete STREBEL[31], dass Rinder schon 6—10 Wochen nach überstandener Krankheit von neuem angesteckt wurden. Die Gründe, weshalb die Dauer der Immunität zwischen so weiten Grenzen schwankt, sind nicht genau bekannt. Verschiedene Beobachter haben den Eindruck gewonnen, dass die Schwere des Seuchenverlaufes, die Virulenz des Krankheitsstoffes in Beziehung steht zu der Immunitätsdauer, dass der durch einen schweren Seuchenverlauf bedingte Schutz ein stärkerer und länger andauernder ist als nach leichter Erkrankung. Diese Annahme ließe sich mit den Erfahrungen bei anderen seuchenartigen Krankheiten sehr gut in Einklang bringen. Immerhin aber sind wir bis heute nicht in der Lage, über die Dauer der erworbenen Immunität bei der Maul- und Klauenseuche genaue Angaben zu machen.

Man hatte ferner durch vielfache Erfahrungen kennen gelernt, dass bei dem Auftreten der Seuche in einem Bestande zuweilen einzelne Tiere nicht erkranken, obwohl sie eine frühere Seuche nicht durchgemacht haben, dass sie also eine natürliche, angeborene Immunität besitzen. Auch LÖFFLER & FROSCH[16] konnten bei ihren experimentellen Untersuchungen die längst bekannte Thatsache bestätigen, dass manche Tiere für das Maul- und Klauenseuchevirus hochempfänglich sind, während

andere von Natur nur eine geringe oder gar keine Empfänglichkeit besitzen, sich also einer natürlichen Immunität erfreuen.

Dass die Immunität gegen Maul- und Klauenseuche auch von der Mutter auf den Fötus übertragen werden kann, geht aus folgenden Beobachtungen hervor. FRÖHNER[6] teilt mit, dass auf einem Vorwerk im Jahre 1896 die Maul- und Klauenseuche auftrat, wobei das gesamte Vieh künstlich infiziert wurde und erkrankte; nur fünf Ochsen blieben, auch nachdem sie ein zweites Mal angesteckt worden waren, gesund. Der Gutsverwalter wies nach, dass diese fünf Ochsen im Jahre 1892 auf dem Gute geboren waren, während im Kuhstall die Maul- und Klauenseuche herrschte, und dass insbesondere die damals hochträchtigen Muttertiere dieser Ochsen erkrankt waren. Die Ochsen sind vorher nachweislich nie an der Seuche erkrankt; es liegt demnach hier eine von mütterlicher Seite ererbte (placentare) Immunität vor, welche über 4 Jahre andauerte. Auch ZIEGENBEIN[34] und GRAFFUNDER[7] machten die Beobachtung, dass die Kälber derjenigen Kühe, welche während der Trächtigkeitszeit an der Seuche erkrankt waren, bei einer späteren Verseuchung des Bestandes gesund blieben, also im Mutterleibe Immunität erlangt hatten. Die Richtigkeit dieser Beobachtungen bezüglich der Vererbung der Immunität wurde durch LÖFFLER[18] experimentell bestätigt. Das Kalb einer Färse, welche die Krankheit im Stalle des Instituts durchgemacht und wiederholt größere Lymphemengen eingespritzt erhalten hatte, erwies sich 3 Tage nach der Geburt gegen die künstliche Infektion (intravenöse Injektion von $^1/_{100}$ ccm hochwirksamer Lymphe) vollkommen immun. Dass in diesem Falle die Immunität durch Uebertragung von der Mutter auf das Kind, also placentar, zustande gekommen ist und nicht etwa durch den Genuss der Milch, geht aus anderen Versuchen LÖFFLERS hervor. Diesen positiven Beobachtungen steht die vereinzelte Angabe HECKERS[9] entgegen, dass bei seinen Untersuchungen Rinder, deren Mütter während der Trächtigkeit verseucht waren, sich als nicht immun erwiesen. Eine Immunität durch die Mutter lasse sich in bedingtem Maße nur erzielen, wenn den während der Trächtigkeit durchseuchten Kühen wiederholt reine, hochvirulente Lymphe einige Wochen vor dem Kalben in die Blutbahn eingespritzt werde.

Eine eigentliche Schutzimpfung wurde bei der Maul- und Klauenseuche in früheren Zeiten nicht ausgeführt. Man begnügte sich mit der sogen. Notimpfung, d. h. man infizierte, sobald die Seuche bei einzelnen Tieren eines Bestandes ausgebrochen war, sämtliche Tiere des betreffenden Stalles künstlich in der Absicht, einen schnelleren und leichteren Verlauf der Seuche in dem Bestande zu erzielen. Die Frage, ob diese Notimpfung zweckmäßig ist oder nicht, kann als nicht hierher gehörig unbeantwortet bleiben.

Die ersten Schutzimpfungsversuche bei Maul- und Klauenseuche wurden 1885 von NOSOTTI[24] angestellt, welcher Rindern subkutan Lymphe einverleibte. Die Versuche wurden bei einer großen Anzahl von Tieren, bei etwa 2000 Rindern vorgenommen und hatten folgendes Resultat: Ein Teil der Tiere bekam nach der Einspritzung keinen Blasenausbruch, war aber auch gegen spätere Infektionen nur zum Teil geschützt; ein anderer Teil der geimpften Rinder erkrankte schon nach der Einspritzung von Lymphe an Maul- und Klauenseuche.

Später wurden von verschiedenen Seiten Versuche in Angriff genommen, um festzustellen, ob man durch Injektion von Blut,

Serum oder Milch solcher Tiere, die die Maul- und Klauenseuche eben überstanden haben, Immunität bei anderen Rindern erzeugen kann. Alle diese Untersuchungen führten übereinstimmend zu einem negativen Resultat. So wurde von SCHÜTZ[30] zwei Rindern, welche nach künstlicher Infektion durchgeseucht hatten, nach völliger Genesung Blut entzogen und das daraus gewonnene Serum zwei Rindern, welche nachweislich vorher an der Krankheit nicht gelitten hatten, unter die Haut gespritzt (100—200 ccm). 22 Tage später wurden beide Rinder mit virulentem Blaseninhalt infiziert und erkrankten nach 48—60 Stunden typisch an der Seuche. DAVID & ZERNECKE[2] entnahmen zu demselben Zwecke drei Rindern, welche vor drei Wochen die Seuche natürlich überstanden hatten, Blut und injizierten das daraus gewonnene Serum neun bisher noch nicht erkrankten Rindern in Dosen von 20—50—100 ccm. Eine Woche danach wurde allen Rindern Geifer und Milch seuchekranker Tiere teils ins Maul gewischt, teils in die Tränke gegeben. Genau 5 Tage darauf erkrankte das erste Tier (welches 100 ccm Serum erhalten hatte) und in wenigen Tagen waren alle Tiere von der Seuche ergriffen. Auch LÖFFLER & FROSCH[17] gelangten bei ihren Versuchen, das Blut durchseuchter Tiere zu Immunisierungszwecken zu verwenden, zu dem Resultat, dass das Blut in den angewendeten Mengen — 10—150 ccm — eine schützende Wirkung nicht besitzt und dass eine Schutzimpfung auf diesem Wege nicht erzielt werden kann. Dieselben Autoren[18] wiesen nach, dass auch in der Milch der immunen Kuh immunisierende Stoffe nicht enthalten seien, denn von zwei frisch angekauften Kälbern, welche 14 Tage lang durch die Milch einer immunen, fremden Kuh ernährt worden waren, erkrankte eines spontan an Maul- und Klauenseuche (Stallinfektion), das andere nach der Einspritzung von $^1/_{100}$ ccm Lymphe.

Wichtige Fragen auch bezüglich der Immunität bei Maul- und Klauenseuche wurden entschieden durch die Arbeiten der Kommissionen, welche zur Erforschung der Aetiologie und zur Ermittelung einer wirksamen Bekämpfung der Seuche seitens des preußischen Kultusministeriums im Institut für Infektionskrankheiten unter Leitung des Geheimrat Professor Dr. LÖFFLER und seitens des Reichsamtes des Innern im Kaiserlichen Gesundheitsamt eingesetzt wurden. Im Jahre 1897 veröffentlichten zuerst LÖFFLER & FROSCH[16], dass im Blute von Tieren, welche die Krankheit überstanden haben, Stoffe vorhanden sind, denen die Fähigkeit innewohnt, die Erreger der Maul- und Klauenseuche unschädlich zu machen. Wenn das defibrinierte Blut solcher Tiere mit virulenter Lymphe gemischt und Versuchstieren in die Blutbahn eingespritzt wurde, so erkrankten diese nicht augenfällig und erwiesen sich bei der 3 Wochen später vorgenommenen Kontrollimpfung immun. Es ließ sich also durch die Einspritzung eines Immunblut-Lymphegemisches Immunität erzielen. Die Versuche im Reichsgesundheitsamte hatten nicht gleichgünstige Ergebnisse, vielleicht weil bei den Kontrollimpfungen 20—40mal mehr Lymphe als im Institut für Infektionskrankheiten verwendet worden war. Ferner konnten LÖFFLER & FROSCH[17] Immunität hervorrufen durch intravenöse Einspritzung von Lymphe, welche durch Erwärmen auf bestimmte Temperaturgrade abgeschwächt bezw. unwirksam geworden war. Diese Schutzimpfung mit erhitzter Lymphe ließen die Genannten später fallen, weil der Prozentsatz der nach der Probeimpfung erkrankten Tiere größer war, als der immun gewordenen. Die Lymphe konnte

weiterhin auch dadurch abgeschwächt und für die Erzielung der Immunität brauchbar gemacht werden, dass sie längere Zeit im Eisschrank stehen blieb.

Alle diese Versuche liefen darauf hinaus, eine aktive Immunität herbeizuführen, d. h. einen Impfschutz, bei welchem der Körper selbst diejenigen Stoffe produziert, welche nachher einen Schutz gegen eine spätere Infektion bedingen. In einem späteren Bericht konnten Löffler & Frosch mitteilen, dass das zur Immunisierung von Kälbern notwendige Quantum frischer Lymphe $^1/_{40}$—$^1/_{50}$ ccm beträgt, während die Menge des dieser Lymphe zuzusetzenden Immunblutes innerhalb weiter Grenzen — 1—50 ccm — variiert.

Als nun Löffler & Frosch[17] die Versuche, mit dem Immunblut-Lymphegemisch Immunität zu erzeugen, in größerem Umfange in der Praxis ausführten, zeigte es sich, dass einzelne der behandelten Tiere infolge der Einspritzung des Lymphe-Serumgemisches erkrankten, gleichviel ob 1, 5, 10, 20, 50, 100 ccm Serum mit $^1/_{50}$ ccm Lymphe vermischt waren und auch dann, wenn das Quantum der Lymphe auf $^1/_{100}$—$^2/_{100}$ ccm herabgesetzt wurde, ferner auch dann, wenn Serum von sehr hoch immunisierten Tieren verwendet wurde. Der Grund hierfür lag, wie sich herausstellte, darin, dass bei dieser Methode ein Faktor vorhanden war, welchen die Kommission nicht beherrschen konnte, nämlich die Virulenz der Lymphe. Es wurde ermittelt, dass die Virulenz der Lymphe in den verschiedenen Seuchengängen eine verschiedene ist, und dass namentlich bei der Fortzüchtung der Lymphe von Tier zu Tier bald schneller, bald langsamer eine Abnahme der Virulenz eintritt, die bis zur vollständigen Unwirksamkeit führen kann. Da also das Immunblut-Lymphegemisch unsichere Resultate gab, weil der Faktor der Virulenz ein so schwankender war, so suchte die Kommission[18], in welche inzwischen an Stelle des Prof. Dr. Frosch der Oberarzt Dr. Uhlenhuth eingetreten war, dem Immunblute eine solche Kraft zu verleihen, dass auch die stärkste Lymphe mit demselben vermischt bei der Einspritzung unwirksam gemacht werden musste. Um ein so hochwirksames Serum zu erhalten, spritzte man größeren Tieren, Rindern und Pferden, große Mengen von Lymphe ein, 10, 20, 30 ccm und mehr, ging also in ähnlicher Weise vor wie bei der Herstellung des Diphtherieserums.

Durch diese Art der Vorbehandlung großer Tiere mit steigenden Mengen möglichst virulenter Lymphe glaubte die Kommission ein für die Praxis brauchbares Schutzimpfungsverfahren gewonnen zu haben. Von den Farbwerken vorm. Meister, Lucius & Brüning zu Höchst a/M. wurde dieses Präparat im Großen hergestellt und Anfang November 1898 unter dem Namen »Seraphthin« in den Handel gebracht. Die einzelnen Dosen enthielten 10, 15 bezw. 20 ccm Blutserum von immunisierten Tieren, daneben je $^1/_{50}$ ccm Lymphe. Die Einspritzung sollte bei Rindern intravenös, bei Schweinen in die Muskulatur des Hinterschenkels erfolgen. Das Seraphthin fand trotz des hohen Preises in kurzer Zeit eine ausgedehnte praktische Anwendung, ein Beweis dafür, dass für eine brauchbare Schutzimpfungsmethode ein dringendes Bedürfnis vorlag. Leider aber hat das Präparat in der Folge die versprochenen Eigenschaften nicht gehalten: es war erstens nicht imstande, die geimpften Tiere vor der Maul- und Klauenseuche zu schützen, und zweitens wurde durch dasselbe die Aphthenseuche in einen großen Teil der geimpften Bestände eingeschleppt. Aus letzterem Grunde wurde

die Ausgabe des Seraphthins seitens der Höchster Farbwerke bald eingestellt.

Ungünstige Erfahrungen mit der Impfung mit Seraphthin wurden u. a. mitgeteilt von KITT & HERMANN [15], SCHMIDT [27, 28], FLATTEN [5], JONEN [12], SCHRADER [29], FRIEDRICH, SCHINDELKA [26]. Auch die Nachprüfungen im Gesundheitsamt an Rindern ergaben, dass dieselben durch die Impfung nicht immun geworden waren. Der Grund, weshalb durch die Impfung mit dem Seraphthin statt der Immunität eine Verschleppung der Seuche erzielt wurde, lag in folgendem: Nachdem die Lymphe ein Jahr lang von Tier zu Tier fortgezüchtet worden war, hatten die Höchster Farbwerke, weil eine Abschwächung dieses Lymphestammes sich bemerkbar machte, einen neuen Lymphestamm aus einem frischen Seucheausbruch in den Betrieb eingeführt. Diese Lymphe war nun von so heftiger Virulenz gewesen, dass selbst das hochwirksame Serum ihre krankmachende Wirkung nicht aufzuheben vermocht hatte. Die Schwierigkeit lag darin, dass man keinen geeigneten Maßstab hatte, um die Virulenz der Lymphe zu messen. Die kleinen Versuchstiere, welche man bei der Herstellung anderer Sera zur Wertbestimmung benutzte, versagten bei der Maul- und Klauenseuche vollkommen, sie erkrankten und starben selbst nach der Einverleibung großer Lymphemengen nicht. Auf der Suche nach einer geeigneten Tierspecies fanden später LÖFFLER & UHLENHUTH [19] in dem Ferkel ein Tier, mit Hilfe dessen die Virulenz der Lymphe sich bestimmen ließ. Sie konnten feststellen, dass eine aus einem frischen Ausbruche gewonnene Lymphe gewöhnlich in der Dosis von $^1/_{10}$ ccm ein Ferkel von 4—5 Wochen innerhalb kurzer Zeit tötet, dass zuweilen schon $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ ccm einer Lymphe hiezu genügen. Die Dosis Lymphe aber, welche eben noch imstande ist, ein Ferkel zu töten, ist der Maßstab für die Virulenz der Lymphe. Man hatte nur nötig, die Menge des Immunserums zu bestimmen, welche zur Lymphe hinzugesetzt werden muss, um den Tod bezw. eine Erkrankung des Ferkels zu verhindern.

Angesichts der großen Schwierigkeiten, welche infolge der schwankenden Virulenz der Lymphe für dieses Immunisierungsverfahren erwuchsen, konnte man daran denken, die Lymphe bei der Immunisierung ganz fortzulassen und das Serum allein zur Schutzimpfung, zur Erzielung einer passiven Immunität zu verwenden. Bei den in dieser Richtung angestellten Versuchen der Kommission hat sich aber herausgestellt, dass die Dauer des Serumschutzes eine begrenzte ist und nur etwa 2—3 Wochen beträgt. Giebt man ein Multiplum der schützenden Dosis, so dauert der Schutz auch nicht wesentlich länger. Die Beobachtungen in der Praxis haben diesen Befund durchaus bestätigt; die Tiere waren 2—3 Wochen geschützt, dann aber erkrankte die überwiegende Mehrzahl bei einer künstlichen Infektion.

Parallel mit diesen Immunisierungsversuchen der Kommission hatte Tierarzt HECKER im Seucheninstitut der Landwirtschaftskammer für die Provinz Sachsen Untersuchungen angestellt, um ein Schutzimpfungsverfahren bei Maul- und Klauenseuche auszuarbeiten. Nachdem der erste Bericht von LÖFFLER & FROSCH erschienen war, teilte HECKER [8] in einem Artikel, in welchem er die Priorität eines Schutzimpfungsverfahrens für sich in Anspruch nahm, mit, er habe gefunden, dass im Blute der immun gewordenen Tiere Stoffe vorhanden seien, welche sogar noch den Ausbruch der Seuche verhindern bei Tieren, die das Contagium vor der Injektion dieser Stoffe schon aufgenommen haben. Außerdem

behauptete HECKER, dass der Immunisierungswert des Serums in mehrfacher Weise erhöht werden könne. Die Herstellungsart des HECKERschen Serums wurde aber nicht veröffentlicht.

Nach weiteren Angaben HECKERS[9, 10] gelang es ihm, durch fortgesetzte Injektionen gesteigerter Mengen virulenten Contagiums und virus- und toxinhaltigen Blutes bei einer großen Mehrzahl von Tieren die schützenden Stoffe im Blute zu steigern und ein Serum darzustellen, das für sich angewandt bei ca. 1000 Impfungen ca. 81 % der Impflinge vor der Seuche schützte. Die Versuche aber, die im Auftrage des Ministeriums der Landwirtschaft auf mehreren Gütern mit dem HECKERschen Impfstoffe vorgenommen wurden, um ein Urteil über den praktischen Wert desselben zu gewinnen, haben dargethan, »dass das HECKERsche Verfahren in seiner derzeitigen Form und Anwendung nicht geeignet ist, eine Heil- und Schutzwirkung gegenüber der Aphthenseuche zu entfalten«[11].

Die späteren Mitteilungen der Kommission[20, 21] lassen einen wesentlichen Fortschritt in der Erzielung einer zuverlässigen Schutzimpfungsmethode nicht erkennen. Da der durch Serum allein bedingte Schutz von sehr kurzer Dauer ist, und da die Rinder bei drohender Seuchengefahr in etwa 14 tägigen Zwischenräumen immer wieder geimpft werden müssten, um sicher geschützt zu sein, so würden die Kosten der Schutzimpfung so hohe sein, dass sie praktisch nicht durchführbar wäre. LÖFFLER & UHLENHUTH[20] erklären daher selbst diese Art der Schutzimpfung für Rinder als unmöglich, empfehlen dagegen die Anwendung dieses Serums als Immunisierungsmittel für Schafe und Schweine. Man muss aber MALKMUS[22] entschieden recht geben, wenn er dieser Impfung jeden praktischen Wert abspricht. Was will eine Schutzimpfung bei Maul- und Klauenseuche, die nur bei Schafen und Schweinen wirksam ist? Der Regel nach tritt die Seuche bei diesen Tieren so gelinde auf, dass sie nicht bemerkt wird; in vielen Fällen erkranken sie gar nicht. Wenn noch dazu auch bei diesen Tieren der Serumschutz unter Anwendung größerer Dosen nur 4—8 Wochen dauert, so kann von einer praktischen Bedeutung dieses Verfahrens nicht die Rede sein. In der That ist auch nach diesem Schutzserum für Schafe und Schweine gar keine Nachfrage gewesen.

Aehnliche Resultate wie die Kommission gewann NOCARD[23] bei seinen Untersuchungen, die er zusammen mit ROUX im Auftrage und mit Unterstützung des ehemaligen Landwirtschaftsministers DUPUY ausgeführt hat. Auch er erklärt es für zur Zeit unmöglich, einen wirksamen Impfstoff oder ein geeignetes, praktisch verwertbares Serum gegen die Aphthenseuche herzustellen. Wie LÖFFLER & FROSCH konnten auch NOCARD & ROUX nachweisen, dass das Serum von Tieren, die einen schweren Anfall von Aphthenseuche überstanden haben, auf die Entwickelung des Ansteckungsstoffes einen hemmenden Einfluss ausübt. Wenn es Rindern in großen Mengen eingespritzt wird, so verleiht es Schutz gegen eine nachfolgende künstliche Infektion, verringert die Heftigkeit des Ausbruches und verhindert zuweilen überhaupt den Ausbruch der Krankheit. Dazu sind aber Mengen bis zu 1000 ccm erforderlich. Durch weitere Versuche ist es allerdings gelungen, die Aktivität des Serums derart zu erhöhen, dass eine Einspritzung von 20 ccm genügt, um Rinder gegen die nachfolgende künstliche Infektion zu schützen, während die Kontrolltiere heftig erkranken. Diese Versuche sind nicht nur im Laboratorium, sondern auch in der Praxis mit gleich günstigen

Resultaten angestellt worden. Das antiaphthöse Serum erwies sich dabei sehr wirksam, ist aber, wie NOCARD selbst betont, für die Anwendung in der Praxis und für die Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche nicht brauchbar, weil die dadurch bedingte Immunität nur 14 Tage vorhält. Es ist aber erstens unmöglich, so große Mengen von Serum herzustellen, um beim Ausbruch auch nur einer kleinen Epizootie jedem Tiere alle 14 Tage 20 ccm Serum einzuspritzen, und zweitens würden die Kosten eines solchen Verfahrens viel zu hoch sein. An eine praktisch brauchbare Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche wird man nach NOCARD erst dann denken können, wenn es einmal gelingen sollte, die Erreger dieser Krankheit künstlich zu züchten.

Anhangsweise sei hier erwähnt, dass vor kurzer Zeit WINKLER [32] behauptete, man könne durch Verfütterung abgekochter Milch maul- und klauenseuchekranker Tiere Immunität erzielen. Einen Anspruch auf wissenschaftliche Bedeutung konnte diese Mitteilung von vornherein nicht machen und die Erfahrungen in der Praxis lehrten bald die vollständige Wertlosigkeit dieses Verfahrens.

Wenn wir am Schlusse unserer Ausführungen das Facit ziehen, so müssen wir gestehen, dass das Resultat der mühevollen Untersuchungen, so wertvoll dieselben für die Wissenschaft sind, bezüglich praktischer Erfolge ein sehr bescheidenes ist und dass wir zur Stunde ein Schutzimpfungsverfahren, welches den berechtigten Anforderungen der Praxis genügt, nicht besitzen. Die Gründe, weshalb alle in dieser Richtung angestellten Versuche gescheitert sind und scheitern mussten, sind nach der Ansicht des Referenten hauptsächlich folgende:

1. Wir kennen den Erreger der Maul- und Klauenseuche bis heute nicht; wir wissen nur aus den schönen Untersuchungen von LÖFFLER & FROSCH [17], dass die Erreger der Seuche so klein sein müssen, dass sie die Poren eines auch die kleinsten Bakterien sicher zurückhaltenden Filters zu passieren vermögen. Es ist daher nach der Berechnung des Professor ABBE in Jena über die Grenze der Leistungsfähigkeit unserer Mikroskope anzunehmen, dass sie auch mit den besten modernen Immersionssystemen nicht mehr erkennbar sind.

Man könnte sich über diesen Mangel hinwegsetzen, wenn es

2. durch irgend ein Verfahren gelingen würde, die Erreger künstlich zu züchten, so dass man auf künstlichen Nährböden größere Mengen virulenten Materiales gewinnen könnte. Bisher sind alle dahin zielenden Bemühungen vergeblich gewesen und man ist auf die verhältnismäßig geringen Mengen von Lymphe angewiesen, welche nach der künstlichen Infektion von Schweinen in den Blasen des Rüssels und der Klauen enthalten und Träger des Erregers sind. Man kann also eine größere Menge dieser Flüssigkeit, die für die aktive Immunisierung großer Tiere zum Zwecke der Gewinnung eines hochwirksamen Serums unbedingt erforderlich ist, überhaupt nur sehr schwer, mühevoll und nur unter Aufwendung großer Kosten gewinnen. Wenn man bedenkt, wie leicht es beispielsweise bei der Diphtherie und dem Schweinerotlauf ist, ungemessene Mengen von Reinkulturen bezw. Giften herzustellen, so wird dieser Uebelstand bei der Maul- und Klauenseuche besonders eklatant. Und solange nicht virulentes Material in größerer Menge zur Verfügung steht, wird eine aussichtsvolle Immu-

nisierung großer Tiere zum Zwecke der Serumgewinnung ein frommer Wunsch bleiben.

3. Eine große Schwierigkeit besteht fernerhin darin, dass uns keine kleinen Versuchstiere zur Verfügung stehen, welche für die Infektion mit Maul- und Klauenseuche leicht empfänglich sind. Bisher sind nur Rinder und Schweine für die Versuche verwendbar und alle Bemühungen, kleinere geeignete Versuchstiere aufzufinden, sind resultatlos geblieben. Der Mangel an kleinen Versuchstieren und die Notwendigkeit, zu einer jeden Prüfung, sei es von Serum oder von Lymphe, ein Rind oder ein Schwein heranzuziehen, erschweren und verteuern die Versuche außerordentlich. Dazu kommt, dass sehr lästige und strenge Absperrungsmaßregeln getroffen werden müssen, damit nicht eine Verschleppung der Seuche durch die zu den Versuchen benutzten Tiere stattfindet. Bei der außerordentlich großen Ansteckungsgefahr ist eine solche Uebertragung trotz peinlicher Vorsichtsmaßregeln nur zu leicht möglich.

4. Außerordentlich störend bei den Versuchen, eine praktische Schutzimpfungsmethode auszuscheiden, ist die schwankende Virulenz der Lymphe.

Je nach der Herkunft, der Art der Konservierung und je nach dem Alter ist dieselbe eine verschiedene. Wir kennen keine Methode, um die Virulenz der Lymphe auf einer konstanten Höhe zu erhalten, wir haben auch keinen rechten Maßstab, um den Grad der Virulenz genau festzustellen. Will man aber von den mit Lymphe vorbehandelten Tieren ein hochwirksames Serum erzielen, so muß die zur Verwendung kommende Lymphe eine möglichst hohe Virulenz besitzen, wie auch bei der Herstellung anderer Sera ein möglichst hoher Grad von Giftigkeit der Kulturen gewünscht wird. Da die Lymphe innerhalb kurzer Zeit bezüglich der Virulenz sich ändert, ist es sehr schwierig, eine rationelle Immunisierung der serumliefernden Tiere durchzuführen.

Besonders unerwünscht ist diese Eigenschaft der Lymphe bei der Zusammenmischung mit Serum. Da das Serum allein, worüber kein Zweifel mehr bestehen kann, nur einen kurzen ungenügenden Schutz verleiht, so wird die Immunisierung mit Serum allein niemals für die Praxis genügen. Das Bestreben wird also immer darauf hinausgehen müssen, eine passive Immunität durch Serum und eine aktive Immunität durch Lymphe herbeizuführen, ähnlich wie es bei der Rotlaufimpfung und Rinderpestimmunisierung der Fall ist. Man wird also Serum und Lymphe vorher zusammenmischen und das Gemisch einspritzen, oder man wird erst das Serum und getrennt für sich die Lymphe injizieren müssen. Hierbei macht sich die schwankende Virulenz der Lymphe außerordentlich fühlbar. Ist dieselbe zu virulent, dann tritt nach der Einspritzung des Serum-Lymphegemisches statt der erhofften Immunität Maul- und Klauenseuche ein, wie es nach der Anwendung des Seraphthin vielfach der Fall war; ist die Lymphe zu wenig wirksam und zu schwach, dann ist die Folge eine ungenügende Immunität. Wenn für die Immunisierungszwecke in der Praxis Serum und Lymphe — entweder vorher gemischt oder jedes für sich getrennt einzuspritzen — benutzt wird, so müssen diese beiden Bestandteile in einem bestimmten Verhältnis zu einander stehen, welches vorher genau zu prüfen ist, die Lymphe darf gegenüber dem Serum nicht zu virulent, aber auch nicht zu schwach wirksam sein.

Die Festsetzung und die Prüfung dieses Verhältnisses ist bei dem Mangel geeigneter kleiner Versuchstiere außerordentlich schwierig. Aber selbst wenn das gelungen ist, wie will man dieses bestimmte Verhältnis dauernd aufrecht, konstant erhalten, da das Gemisch doch nicht unmittellbar nach der Herstellung zur Anwendung kommt, sondern erst nach Wochen oder Monaten. Wenn das Gemisch, dessen Bestandteile heute in einem richtigen, für die Immunisierungszwecke geeigneten Verhältnisse zu einander stehen, eine gewisse Zeit lang sich überlassen bleibt, dann ändert sich dieses Verhältnis erheblich, die Lymphe verliert ihre Virulenz und erzeugt nur eine schwache oder gar keine Immunität. Wir sind also nicht imstande zu beurteilen, wie das Verhältnis zwischen Lymphe und Serum nach einer gewissen Zeit, im Moment der Impfung sich gestalten und wie das Resultat der Impfung ausfallen wird.

Diese Schwierigkeiten sind es hauptsächlich, welche nach Ansicht des Verfassers der Erzielung eines praktisch brauchbaren Immunisierungsverfahrens bei der Maul- und Klauenseuche im Wege stehen. Ich halte deshalb das Suchen nach einem Schutzimpfungsverfahren unter den obwaltenden Umständen für nicht aussichtsvoll. Man wird, wie schon NOCARD[23] betonte, erst dann ernstlich daran denken können, ein zuverlässiges Impfverfahren auszuarbeiten, wenn es gelungen sein wird, die Krankheitserreger künstlich zu züchten.

Litteratur.

[1] Arbeiten zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Kaiserl. Ges.-Amt, Berlin Januar u. Mai 1898, Deutsche tierärztl. Woch., 1898, S. 37 u. 292. — [2] DAVID, Blutseruminjektionen bei Maul- und Klauenseuche. Berl. tierärtl. Woch., 1893, S. 114. — [3] DIECKERHOFF, Specielle Pathologie u. Therapie, Bd. 2, S. 189. — [4] EBERTZ, Die Ergebnisse der neueren Untersuchungen über Maul- und Klauenseuche und ihre praktische Anwendung. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., 1900, Bd. 26, S. 105. — [5] FLATTEN, Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Berl. tierärztl. Woch., 1899, S. 15. — [6] R. FRÖHNER, Zur Immunität bei Maul- und Klauenseuche. Deutsche tierärztl. Woch., 1897, S. 92. — [7] GRAFFUNDER, Ueber den derzeitigen Stand der Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Berl. tierärztl. Woch., 1900, S. 265. — [8] HECKER, Immunisirung gegen die Maul- und Klauenseuche. Ebd., 1897, S. 469. — [9] Ders., Summarischer Bericht über die Ergebnisse u. s. w.. Ebd., 1898, S. 131. — [10] Ders., Untersuchungen zur Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche. Ebd., S. 407. — [11] Impfversuche gegen die Maul- und Klauenseuche nach Heckerscher Methode. Deutsche tierärztl. Woch., 1900, S. 21. — [12] JONEN, Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche mit Seraphthin. Berl. tierärztl. Woch., 1899, S. 27. — [13] KITT, Sammelreferat, Monatsh. f. Tierheilk., 1894, Bd. 5, S. 319. — [14] Ders., ebd., 1899, Bd. 10, S. 39. — [15] KITT & HERMANN, Woch. f. Tierheilk., 1898, Nr. 51. — [16] LÖFFLER & FROSCH, Summarischer Bericht über die Ergebnisse der Untersuchungen der Kommission zur Erforschung der Maul- und Klauenseuche. Deutsche med. Woch., 1897, S. 617. — [17] Dies., 1.—3. Bericht der Kommission. Ebd., 1898, S. 80. — [18] LÖFFLER, 4. Bericht der Kommission. Ebd., S. 562. — [19] Ders., Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Deutsche tierärztl. Woch., 1899, S. 317. — [20] LÖFFLER & UHLENHUTH, Ueber die Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Deutsche med. Woch., 1901, S. 7. — [21] Dies., Bericht der Kommission über die Untersuchungen in den Etatsjahren 1901 u. 1902. Ebd., 1903, S. 670 u. 685. — [22] MALKMUS, Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Deutsche tierärztl. Woch., 1901, S. 16. — [23] NOCARD, La sérothérapie anti-aphtheuse. Revue générale de méd. vétér. 1903, t. 1, p. 369. — [24] NOSATTI, Sulla genesi e natura dell'Afta epizootica. La

clinica veterinaria 1885, p. 101. — [25] PÜTZ. Die Seuchen- und Herdekrankheiten unserer Haustiere. Stuttgart, 1882, S. 406. — [26] SCHINDELKA. Tierärztl. Centralbl., 1900, Nr. 2. — [27] SCHMIDT, Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Berl. tierärztl. Woch., 1898, S. 616. — [28] Ders., Misserfolg mit Seraphthin. Ebd., 1899, S. 28. — [29] SCHRADER, Misserfolg des Seraphthin. Ebd., S. 16. — [30] SCHÜTZ, Impfversuche zum Schutze gegen die Maul- und Klauenseuche. Arch. f. Tierheilk., 1894, Bd. 20. — [31] STREBEL, Schweizer Arch., 1881, S. 44. — [32] WINKLER, Ueber Immunisirung gegen Maul- und Klauenseuche durch Milch. Tierärztl. Central-Anz. 1901, Bd. 7, S. 121. — [33] WINTER, Impfversuche mit Seraphthin. Berl. tierärztl. Woch., 1899, S. 38. — [34] ZIEGENBEIN, Immunität gegen Maul- und Klauenseuche. Arch. f. Tierheilk., 1899, Bd. 25, S. 199.

Sachregister*).

A

*) Bearbeitet von Stabsarzt Dr. Hetsch.

B

E

F

H

I

J

K

L

N



R

T

U

V

Druckfehlerberichtigung.

S. 411 Zeile 41 muss es statt »elastischer Umschläge« heißen: »elastischer Binden«
» 508 » 3 » » » »Vibrosubstanz« » »Vibriosubstanz«
» 706 » 18 » » » »aich« » »sich«
» 716 » 21 » » » »Hochcholera« » »Hogcholera«.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.

